Das Ovarial-Carcinom in der neuen Literatur

Maria Galgon

1912

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

Das Ovarial-Carcinom in der neuen Literatur

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Maria Galgon

aus Oppeln/Oberschl.

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. J. RIES
Mitberichterstatter:	Professor Dr. W. BICKENBACH
Dekan:	Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 5. 6. 1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

INHALTSANGABE

Seite

EINLEITUNG 5

I. ÄTIOLOGIE DES OVARIAL-CARCINOMS 6

II. ÜBER DIE SYMPTOMATOLOGIE UND DIE DIAGNOSTIK DES OVARIAL-CARCINOMS 8

III. EINTEILUNG DER OVARIAL-TUMOREN 11

IV. ZUR THERAPIE BEIM OVARIAL-CARCINOM 15

A. Operation 15

B. Strahlen-Therapie 18

C. Behandlung mit künstlichen radio-aktiven Isotopen 21

D. Zusätzliche Behandlung beim Krebskranken 25
Hormon-Medikation 25
Chemotherapie 27
Allgemein unterstützende Massnahmen 32

V. ÜBER DIE STATISTIK UND BEURTEILUNG DER ENDRESULTATE 34

Statistische Erfassung des Ovarial-Carcinoms 34

Endresultate und Beurteilung der Heilungs-Ergebnisse 35

Kritische Betrachtung der Probleme beim Ovarial-Carcinom 38

VI. ZUSAMMENFASSUNG 41

LITERATURANGABEN 43

LEBENSLAUF 51

EINLEITUNG

Zu einer der aktuellsten Frage unserer Zeit, die nicht nur die Medizin vor schwere Aufgaben stellt, sondern sich auch beunruhigend in der Allgemeinheit ausbreitet, gehört das Krebsproblem. Wie im Wandel der Zeit Krankheiten auftauchen, ihr Gesicht verändern, verschwinden oder an Gefährlichkeit verlieren, so wächst nun der Krebs, als eine der Hauptkrankheiten unserer Zeit, zu immer grösserer Bedeutung heran. Tatsache ist, dass sich die absoluten Krebszahlen seit der Jahrhundertwende verdoppelt haben. Den Grund dazu mag man einmal in der Erhöhung der Lebensaussichten, aber auch in der ständigen Zunahme der Krebsnoxen sehen.

Die Erforschung der Carcinom-Entstehung hat schon wesentliche Erkenntnisse vermittelt. Der Impuls zur Bildung von Krebszellen wird durch die Cancerogene gegeben. In dieser Initial-Phase der Carcinogenese werden durch kleinste cancerogene Effekte, welche auch erst nach längerer Zeit durch Summation ihre Wirkung entfalten können, einzelne Krebszellen gebildet. Die nach langer Latenz einsetzende Entwicklungs-Phase hat dann die Ausbildung der definitiven Geschwulst aus den wenigen Carcinom-Zellen zur Folge. Die zweite Phase kann durch unspezifische Reizstoffe ausgelöst werden, welche selbst keinerlei cancerogene Wirkung haben müssen. Sie treten aber bei der latenten Cancerisierung von Einzelzellen als realisierende Faktoren auf. Man hat zunächst den exogenen Cencerogenen die entscheidende Bedeutung eingeräumt. Die Übertragung naturwissenschaftlicher Ergebnisse aus dem Experiment auf biologische Gegebenheiten führte darum oft zu einer unlebendigen Überbewertung der äusseren Einflüsse bei der Carcinom-Entstehung. Da sich bei vielen Krebserkrankungen kein Zusammenhang zwischen den exogenen Krebsnoxen und dem Carcinom erkennen lässt, erhebt sich die Vermutung, ob nicht auch im Organismus selbst Stoffe in Form von Fehlproduktionen entstehen können, die zu einer Allgemeinstörung führen und deren lokale Ausdrucksform das Carcinom ist. Stoffwechsel, Abwehrbereitschaft und Konstitution - als Summe von Erworbenem und Vererbtem - runden die endogenen Faktoren ab.

Wenn sich die Lebenserwartung im Laufe der letzten Jahrzehnte um fast 20 Jahre erhöht hat, so ist mit diesem Gewinn gleichzeitig das vermehrte Auftreten der Krebserkrankungen verbunden. Jedes Lebensalter kann dabei befallen werden, jedoch zeigt es sich, dass zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr ein Häufigkeitsmaximum liegt. Da nun wesentlich mehr Frauen diese gefährdete Alter erreichen als früher und damit in ihr "Krebsalter" kommen, haben auch die Genital-Carcinome in bedeutendem Masse zugenommen. So kann man die Häufigkeit von einem bestimmten höheren Lebensalter beim Ausbruch der Carcinom-Erkrankung vielleicht durch die lange Latenzzeit erklären, die auf die längst vollzogene

Cancerisierung von Einzelzellen folgt. Wenn man bedenkt, dass nach dem Corpus uteri-, Mamma- und Collum-Krebs das Ovarial-Carcinom in seinem Auftreten an 4. Stelle steht, so lohnt es sich, diesem Krankheitsbild doch etwas mehr Beachtung zu schenken. Gerade das Ovar als funktioneller Mittelpunkt im weiblichen Organismus ist durch seine morphologische Struktur besonders zu Neubildungen prädestiniert. Die ausserordentliche Mannigfaltigkeit der Ovarial-Tumoren zeigt sich in vielen Formen. Hier sind es besonders die Grenzfälle, die in ihrer Differenzierung zwischen Gutartigkeit und Bösartigkeit in der Konsequenz auf die Therapie oft grosse Schwierigkeiten bereiten. Das primäre Ovarial-Carcinom - als Krebs durch sein infiltrierendes, destruierendes Wachstum gekennzeichnet - tritt weniger häufig auf, als das sekundäre Carcinom, das die verkrebsten Kystome und die Sonderformen der Granulosazell-Tumoren, Seminome und Disgerminome umfasst. Seine Symptomenarmut macht den Ovarial-Krebs zu einer heimtückischen Krankheit. Entscheidend für Therapie und Prognose ist das Stadium bei Krankheitsausbruch. Die absoluten Heilungsergebnisse, welche zwischen 20 und 30 % schwanken, sind nicht sehr befriedigend.

In der vorliegenden Arbeit soll nun das Ovarial-Carcinom und besonders seine Therapie in einem Querschnitt durch die Literatur der letzten Jahre einer eingehenden Betrachtung unterzogen werden.

I.
ÄTIOLOGIE DES OVARIAL-CARCINOMS

Über die Ätiologie des Ovarial-Carcinoms lässt sich heute noch genau so wenig aussagen, wie über die Ursachen des Auftretens sonstiger bösartiger Geschwülste. Sicher geben auch hier, wie allgemein in der Krebspathogenese, das Zusammentreffen vieler Faktoren, exogene Momente, Stoffwechsel, individuelle Reaktionsbereitschaft und Konstitution den Ausschlag. Nach H. MARTIUS stellt das Ovarial-Carcinom etwa 4 % aller gynäkologischen Erkrankungen dar. GAMPER gibt sogar auf Grund der Untersuchungen im Moskauer Strahlentherapeutischen Institut an, dass der Anteil der malignen Ovarial-Tumoren am Gesamtvorkommen der Genital-Carcinome von 2 - 3 % auf 8 - 10 % angestiegen ist. Im Cancer-Hospital Calcutta fand S. MITRA innerhalb von 24 Jahren bei 538 Eierstockgeschwülsten in rund 15 % der Fälle eine maligne Entartung. Danach sind also die Ovarial-Carcinome in 1,87 % an allen weiblichen Carcinomen und in 3,36 % an allen Genital-Carcinomen beteiligt. Beachtenswert ist die Feststellung von W. K. BULLOCK und Mitarbeitern, dass sich die einseitigen Ovarial-Geschwülste bei Negerinnen nur halb so häufig entwickeln wie bei der weissen Rasse. Das Übergreifen des malignen Prozesses auf das andere Ovar wird in der Literatur in 8,2 % (S. WELLS) bis 32 % (M. ALLAN, A. HERTIG) der Fälle angegeben.

Durch das ständige Anwachsen der Bevölkerungszahl und durch die Erhöhung der Lebensaussichten ist es zu einer Umschichtung in der altersmässigen Zusammensetzung beim Auftreten der Krebserkrankungen zugunsten der höheren Altersgruppen gekommen. L. A. EMGE hat festgestellt, dass sich die weibliche Bevölkerung der Vereinigten Staaten in den letzten 50 Jahren fast verdoppelt hat, die Lebenserwartung aber zugleich um 20 Jahre angestiegen ist. Obleich das Auftreten des Ovarial-Carcinoms an kein Alter gebunden ist, kann man doch ein Ansteigen des Gipfels um das 50. Lebensjahr erkennen. Infolge der höheren Lebenserwartung erreichen zahlenmässig weit mehr Frauen dieses kritische Alter als früher und kommen somit in ihr "Krebsalter". Ausserdem bedeutet dieser Lebensabschnitt durch die physiologische Umstellung im Klimakterium einen Wendepunkt im Leben der Frau, der vielleicht auch eine gewisse Gefährdung mit sich bringt. In seinen Untersuchungen über die Beziehung zwischen Lebensalter und Krebsentstehung kam C. RANDALL auf Grund statistischer Wahrscheinlichkeitsrechnungen zu dem Ergebnis, dass unter 1 000 Frauen bei 14 die Aussicht besteht, um das 50. Lebensjahr einen Ovarial-Tumor zu bekommen. Hierbei können sich 8 zu bösartigen und 6 zu gutartigen Geschwülsten entwickeln. Nach den Statistiken von F. ROTH (Bern) beträgt das Durchschnittsalter beim Ausbruch der Symptome des Eierstockkrebses 51 Jahre. In 18, 2 % der Fälle werden Frauen unter 40 Jahren befallen, in 58, 1 % zwischen 40 und 60 Jahren und in 23, 7 % sind es Frauen im 7. Lebensjahrzehnt. Bei Frauen in der Menopause liegt das Häufigkeitsmaximum 6 bis 10 Jahre nach Aufhören der klimakterischen Erscheinungen, im Gegensatz zu den Portio- und Mamma-Carcinomen, die nach ROTH schon eindeutig in den ersten 5 Jahren nach Ausfall der Ovarialfunktionen in Erscheinung treten. GAMPER legt das Hauptalter zwischen 40 und 60 Jahre und vertritt die Ansicht, dass das Ovarial-Carcinom hauptsächlich eine Erkrankung der prä- und postklimakterischen Periode ist. In Südamerika konnte C. ZUCKERMANN ein Ansteigen der malignen Entartung der Ovarien zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr beobachten. Dagegen sah PROBODH in Calcutta das gehäufte Auftreten der bösartigen Ovarial-Tumoren schon zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr.

Über die Ursachen der Entstehung von malignen Neubildungen des Ovars gibt es noch keine Klarheit, und es fehlen exakte Beweise, um Vermutungen zu objektivieren. Es wird in Erwägung gezogen, dass vielleicht durch Gleichgewichtsstörungen der hormonellen Gesamt-Korrelation im Sinne eines zusätzlichen Faktors carcinogene Effekte unterstützt werden können. So kann man nicht selten die soliden Primären Eierstock-Carcinome bei den Frauen finden, welche durch Schwankungen im Cyklus, genitale Hypoplasie und Sterilität eine Ovarialinsuffizienz vermuten lassen. Die Beobachtungen über Frauen, die nicht geboren haben oder steril waren, betragen bei A. ALHA 18 %, GARDINER 23 %, GAMPER 27, 5 %, SCHWARZ 30, 5 %, ALLAN 31, 5 % und PENDERGRASS und FREED 47 %. Andererseits aber treten auch bösartige Geschwülste gerade bei den Frauen auf, die biologisch vollwer-

tig sind und das auch durch mehrere Geburten bewiesen haben. P. SCHWARTZ gibt den Anteil der Frauen, der geboren hat, unter seinen Fällen mit 60 %, A. DAVIS sogar mit 78 % an. DeGENNES ist sogar der Ansicht, dass viele Störungen im weiblichen Genitaltrakt und maligne Entartungen der Ovarien nicht auf Grund einer Ovarialinsuffizienz, sondern eher durch zu hohe Follikelhormonproduktion ausgelöst werden können.

Die Konstitution, die als Summe von Vererbung und Erworbenem aufzufassen ist, mag als weiterer, nicht zu unterschätzender Faktor bei der Carcinogenese Berücksichtigung finden. Es wird beobachtet, dass Frauen, in deren Familien Carcinome nachgewiesen wurden, häufig zu einer bösartigen Veränderung der Ovarien prädestiniert sind. Unter 265 Frauen fand M. ALLAN bei 12, 5 % einen Anhaltspunkt für familiäre Belastung, DAVIS konnte unter 270 Ovarial-Carcinomen bei 17, 4 % eine positive Familienanamnese ermitteln.

Die Exposition gegenüber den Cancerogenen hat ohne Zweifel zugenommen, aber es ist nicht möglich, durch Summenerrechnung der Krebsnoxen den Zeitpunkt der Krebsentstehung zu bestimmen oder über den Verlauf der Carcinomerkrankung auszusagen. Es sind auch die ererbten und erworbenen individuellen Eigentümlichkeiten der körperlichen und seelischen Struktur zu berücksichtigen. Familienanamnese, Vererbungszusammenhänge und sozialökonomische Bedingungen sind Faktoren, die bei der Betrachtung des Krebsproblems unbedingt Beachtung finden müssen. Ob cancerogene Stoffe bei der Entstehung des Ovarial-Carcinoms eine Rolle spielen, erscheint jedoch fraglich.

II.
ÜBER DIE DIAGNOSTIK DES OVARIAL-CARCINOMS

Die klinische Manifestation des Ovarial-Carcinoms ist weitgehend vom Typ des Neoplasmas, seinem Sitz, dem Grad der Malignität und seiner Ausbreitung abhängig. Die Symptome können unauffällig sein oder ganz fehlen. Am Anfang kommt es bei der grössten Anzahl der Fälle zur schmerzlosen Zunahme des Leibesumfanges. Diese Beobachtung ruft bei Frauen im gebärfähigen Alter oft den Verdacht auf Schwangerschaft hervor. Subjektiv wird ein geringes, nicht als schmerzhaft empfundenes Gefühl eines dumpfen Druckes im Unterleib angegeben, häufig treten auch diffuse Kreuzschmerzen auf. An objektiven Befunden findet man Amenorrhoen oder verstärkte Blutungen bei Frauen unter 40 Jahren, vaginale Blutungen im postklimakterischen Alter und manchmal auch virilisierende Erscheinungen. Das fortgeschrittene Stadium bringt dann die Anaemie und die hochgradige Abmagerung mit der Veränderung des Gesichtes, der sogenannten "Facies ovarica".

Wenn die klinischen Merkmale auftreten und die Diagnose histologisch si-

chergestellt wurde, ist jedoch der grösste Teil der Kranken schon in einem Zustand, der oft eine wirksame Therapie nicht mehr möglich macht. Die Anamnesedauer ist also von entscheidender Bedeutung. Je kürzer sie ist, desto schlechter ist die Prognose. ROTH stellte für das Ovarial-Carcinom eine durchschnittliche Anamnesendauer von 0,7 Jahren fest, im Gegensatz zum Collum- und Mamma-Carcinom mit 0,8 Jahren und zum Corpus-Carcinom mit 12,5 Monaten. ALLAN und HERTIG geben den Patientinnen mit Symptomen von 6 Monaten und länger eine bessere Prognose, als solchen, deren Krankheitserscheinungen seit weniger als 3 Monaten manifest wurden. In ihrem Krankengut waren 84 % der Ovarial-Carcinome mit einer Anamnesendauer von 3 Monaten bereits im Stadium III und IV. Beträgt die Dauer der Symptome länger als 2 Jahre, so kann man nach DAVIS mit mehr als 50 % der Fälle mit einer 5-Jahresheilung rechnen.

Da sich das Ovarial-Carcinom durch seine Symptomarmut im Initial-Stadium kaum erfassen lässt, zeigen auch die Methoden zur Frühdiagnose nicht die befriedigenden Resultate. Bei Beschwerden und klinischen Anzeichen, die den Verdacht auf einen malignen Prozess im Bereich der Eierstöcke lenken, gibt es nur wenige Möglichkeiten, die man zur Klärung der Diagnose heranziehen kann.

Der unmittelbare Weg, um bei einem palpablen Befund im Adnexbereich eine gutartige von einer bösartigen Geschwulst zu unterscheiden, ist die Probe-Laparotomie. Dafür ist aber mit dieser sicheren diagnostischen Methode eine eingreifende chirurgische Massnahme verbunden, die an den Kranken grosse Anforderungen stellt und nur dann durchführbar ist, wenn es der Allgemeinzustand erlaubt. Die Situation bei der Eröffnung der Bauchhöhle gestattet es dann meistens schon, eine klare Diagnose zu stellen. Bei der histologischen Untersuchung des entnommenen verdächtigen Gewebes wird die Malignität durch den Nachweis eines selbständigen, invasionsartigen Wachstums bestimmt. Nach neueren Beobachtungen von H. TAYLOR und M. LONG über die Zellkernstruktur der Krebszelle soll es eine auffallende Beziehung zwischen den Carcinomzellen und der Anzahl der Kernnucleolen zum Malignitätsgrad eines Tumors und seinem klinischen Verhalten geben. Es kommt beim Übergang von gutartigen Geschwülsten über die Grenzfälle zum Malignom zu einer Änderung der Kernnucleolen in Grösse, Form und Zahl und zu einer Steigerung der Ribonucleinsäure. Beim serösen papillären Kystom beträgt die Zahl der Nucleolen im Durchschnitt 1 - 4 pro Kern, während beim Kystadeno-Carcinom Zahl und Grösse der Kernnucleolen bei steigender Malignität deutlich zunehmen.

Im Gegensatz zur Laparotomie stellt die Douglas-Punktion, die zu den Standardmethoden der klinischen Diagnostik zählt, einen relativ kleinen Eingriff dar. Für die Früherfassung des Ovarial-Carcinoms ist ihr Wert jedoch gering. Die Aspiration von Ascites - bei suspektem Adnexbefund - und der mikroskopische Nachweis von verdächtigen Zellen im Sedimentausstrich runden dann schon meistens das Bild eines fortgeschrittenen malignen Prozesses ab. Ist kein

Ascites vorhanden, kann der Versuch einer "Peritonealwäsche" unternommen werden, wobei der Douglasraum mit Kochsalzlösung durchspült wird. Das Sediment der aspirierten Flüssigkeit wird im Ausstrichpräparat nach der Technik von Papanicolaou gefärbt, und mikroskopisch auf das Vorhandensein abnormer Zellen überprüft.

Wie unsicher und unbefriedigend bisher die Ergebnisse der Zelldiagnostik zur Früherfassung des Ovarial-Carcinoms durch die Douglas-Aspirationen waren, sieht man an den Beispielen von KERR und ELKINS, die 244 Cul-de-sac-Aspirationen durchführten. Dabei zeigten die Ausstriche bei der mikroskopischen Untersuchung:

Positive Zellen:	0
Verdächtige Zellen:	3
Unauffällige Zellen:	127
Keine Zellen:	50
Nur Erythrozyten:	64

Diese Cul-de-sac-Methode mit anschliessender Douglasdurchspülung wurde zusätzlich als Routine - Untersuchung bei Frauen mit praeklimakterischen oder postmenopausischen Symptomen angewandt. Die Autoren geben jedoch nicht an, ob sich in einem der Fälle der Verdacht auf ein Ovarial-Carcinom bestätigt hat und die Diagnose durch Laparotomie und Histologie gesichert werden konnte.

Die Douglas-Punktion hat in der Douglas- oder Culdo-Skopie ihre Erweiterung gefunden. Bei dieser Methode, die von ANTONOWITSCH und THOMPSEN ausgearbeitet wurde, werden durch das hintere Scheidengewölbe 800 bis 1 000 ccm Luft eingebracht und anschliessend wird ein Endoskop eingeführt. Unter unmittelbarer Kontrolle des Auges kann nun die Bauchhöhle inspiziert und oberflächliche Veränderungen wahrgenommen werden. Zur Objektivierung des Befundes lässt sich auch die Photo-Douglas-Skopie heranziehen.

Die Ascites-Punktion durch die Bauchdecke wird in den Fällen angewandt, wo die Grössenzunahme des Bauchumfanges eindeutig durch intraperitoneale Flüssigkeitsansammlung bedingt ist. EBNER fand im Ascites-Punktat bei verkrebsten Adeno-Kystomen und serösen papillären Kystomen in 5 Fällen freischwimmende Tumorzellen. Sie bestanden zum grossen Teil aus Siegelring- und cilio-epithelialen Zellen. Die Cilien, welche durch die üblichen Kernfärbungen nicht dargestellt wurden und der Beobachtung entgingen, kamen erst durch phasenkontrast-mikroskopische Untersuchungen ans Licht.

Als Ergänzung der diagnostischen Methoden muss noch die cytologische Smear-Untersuchung erwähnt werden. Die Bemühungen der cytologischen Diagnostik gehen dahin, aus einzelnen Zellen und Zellverbänden, welche durch einen Abstrich gewonnen werden und ohne Beziehung zum normalen Gewebe stehen, die Feststellung einer bösartigen Geschwulst zu erreichen. Für die Diagnose der unteren Genitalabschnitte mag diese Methode von Wert sein, aber für das Ovarial-Carcinom ist eine Treffsicherheit sehr gering. Trotzdem ver-

suchen einige Autoren (KEETEL und GARVEY) auch die Smear-Methode in die Reihe der diagnostischen Hilfsmittel zur Erfassung des Eierstock-Carcinoms einzufügen. Der Vaginal-Smear erscheint dann auf ein ovarielles Malignom verdächtig, wenn abnorme Zellen auftreten, die nicht für einen cervikalen oder endometrialen Tumor typisch sind. Im Norwegischen Radium-Hospital Oslo führte MESSELT von 1951 bis 1953 im ganzen 1 806 Smear-Untersuchungen durch. Dabei fand er unter 20 Ovarial-Carcinomen, deren Diagnose histologisch gesichert war, bei 4 Frauen Krebszellen im Smear. In 5 Fällen deckte der Smear die Überproduktion von Oestrogenen auf und gab zu der Vermutung Anlass, dass es sich um hormonproduzierende Tumoren handelt. Auch GAMPER sieht den Wert des vaginalen Smears in der Tatsache, dass bei gewissen Ovarial-Tumoren eine oestrogene Überproduktion erfolgt, bei denen durch die Veränderungen im Smear wertvolle Hinweise gegeben werden. Trotzdem ist die vaginale Smear-Untersuchung zur Frühdiagnose beim Carcinom höherer Genitalabschnitte als wenig aussichtsreich anzusehen und positive Ergebnisse als rein zufällig zu betrachten. In diesen Fällen handelt es sich meistens um Carcinome, welche die Oberfläche des Ovars schon überschritten haben und durch invasives Wachstum schon auf andere Organe übergingen.

Zu den "Mosaiksteinen" in der Diagnostik bei Verdacht auf eine maligne Entartung der Eierstöcke gehört noch die gründliche röntgenologische Untersuchung des Magen-Darm-Traktes, da die Ovarial-Tumoren in 25 % metastatische Carcinome sind.

Im allgemeinen lässt sich sagen, dass die Früherfassung des Ovarial-Carcinoms, trotz einiger Ansätze und Erfolge in einzelnen Fällen, doch noch sehr unbefriedigend ist und auch in der Zukunft nicht wesentlich mehr Fortschritte verspricht. Es bleibt dabei, die Frauen zur Beobachtung zu erziehen und jedes Symptom im Verdachtsfall um so kritischer zu prüfen, denn jedes Erkennen schafft die Voraussetzung für eine sinnvolle und aussichtsreiche Therapie.

III.
EINTEILUNG DER OVARIAL-TUMOREN

Der Eierstock als hormonelles Steuerungsorgan des weiblichen Organismus ist durch seine lebhafte physiologische Tätigkeit und seine morphologische Struktur - indem neben dem maternen Gewebe auch das Keimgut beherrbergt wird - besonders zu Neubildungen geneigt. Das zeigt sich in der Mannigfaltigkeit seiner Geschwulstarten, die sich in ihren histologischen Formen und dem Verhalten zur Umgebung zu ausgesprochenen Indivudualisten entwickeln.
Aus der grossen Reihe der Einteilungen, die den histologischen Bau der Ovarial-Tumoren berücksichtigen, soll die Übersicht von v.FRAQUÉ angeführt werden.

In dieser Einteilung unterscheidet er:

A. Retentionscysten

B. Echte Blastome

I. Epitheliale Tumoren
   a. gutartig: Kystome
   b. bösartig: Primäre Ovarial-Carcinome
      Sekundäre Ovarial-Carcinome
      Metastatische Ovarial-Carcinome
      Seminome, Disgerminome

II. Bindegewebige Tumoren
   a. gutartig: Fibrome, Myome
   b. bösartig: Sarkome, Endotheliome

III. Embryonale Tumoren
   a. gutartig: Dermoide
   b. bösartig: Teratome

IV. Hormonbildende Tumoren
   a. gutartig: Thekazelltumoren, Arrhenoblastome
   b. bösartig: Granulosazelltumoren

Im Rahmen dieser Arbeit interessiert nur die Gruppe der bösartigen epithelialen Tumoren, und darunter sind den primären und sekundären Ovarial-Carcinomen die besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

Das primäre Ovarial-Carcinom spielt zahlenmässig nur eine geringe Rolle. Hinsichtlich seines histologischen Baues und des Malignitätsgrades ist es als ziemlich einheitlich zu betrachten. Es zeigt eine besondere Neigung zur Metastasenbildung durch Aussaat auf dem Blut- und Lymphweg, wobei Peritoneum und Bauchraum bevorzugt werden. Nach ROTH beträgt die Heilungschance für das primäre Ovarial-Carcinom bei rechtzeitiger Behandlung etwa 20 %.

Wesentlicher interessanter sind die sekundären Ovarial-Carcinome, welche viel häufiger in Erscheinung treten, als der primäre Eierstockkrebs. Sie umfassen die Gruppe der verkrebsten Ovarial-Kystome und die Sonderformen der hormonaktiven Geschwülste wie Granulosazell-Tumoren und Seminome. Hier sind es die "Grenzfälle", die sogenannte "borderline", welche die schwierigen Fragen, sowohl in der Diagnose, als auch in der Beurteilung des Malignitätsgrades mit allen Konsequenzen für die Therapie aufwerfen. Im Krankengut von MUNNELL und TAYLOR sind die verkrebsten serös-papillären Kystome unter 200 Ovarial-Carcinomen 125 mal vertreten. Von den Autoren wurde für die "borderline" eine Gradeinteilung der Malignität geschaffen, welche die Kriterien der zellularen Anaplasie, exzessiven Wucherung, epithelialen Infiltration des Stromas und Mehrschichtigkeit des Epithels zur Grundlage hat. Danach besteht für die Kranken mit einem "Grenzfall-Tumor" eine relative Heilungsziffer von 89, 8 %, solchen mit dem Malignitätsgrad I von 60, 8 %, mit dem Malignitätsgrad II von 22,2 %

und beim Malignitätsgrad III beträgt die relative Heilungsquote nur 6, 5 %. Wenn man die Schwierigkeiten in der Unterscheidung des proliferierenden serös-papillären Kystoms von den Grenzfällen und echten carcinomatösen Entartungen berücksichtigt, so sind die unterschiedlichen Ergebnisse der therapeutischen Erfolge der einzelnen Kliniken durchaus verständlich.

Aber auch das Zahlenverhältnis der einzelnen Carcinom-Typen untereinander bestimmt das Resultat der 5-Jahresheilung. Das wird sehr deutlich in den Ergebnissen von MUNNELL und TAYLOR. Von den 125 Kranken mit verkrebsten serös-papillären Kystomen überlebten 35, 8 % die 5-Jahresgrenze, während es bei den verkrebsten Pseudomucin-Kystomen 60 % waren, von 11 Granulosazelltumoren wurden 7, was 63 % entspricht, geheilt und von 3 Disgerminomen war es nur ein Fall (33, 3 %), der überlebte.
Dieses Beispiel zeigt besonders eindrucksvoll, wie die Prozentangaben der Heilungsergebnisse variieren können, wenn das Ausgangsmaterial entsprechend klein ist.

Die Beurteilung der absoluten Heilungsziffern und der Vergleich der therapeutischen Methoden leidet darunter, dass es bis jetzt noch an einer auf internationaler Übereinkunft basierenden Stadieneinteilung fehlt. Im Interesse einheitlicher Sammelstatistiken sollte man auch beim Ovarial-Carcinom ein einheitliches Prinzip anstreben, wie es z. B. in der Stadieneinteilung des Collum-Carcinoms zum Ausdruck kommt.

MUNNEL und TAYLOR kommen, je nach der bei der Operation festgestellten Ausdehnung des Tumors, zu folgenden 4 klinischen Stadien:

STADIUM I: Nur ein Ovar vom Tumor betroffen.
STADIUM II: Beide Ovarien vom Tumor betroffen.
STADIUM III: Ausbreitung des Tumors auf das Beckenperitoneum oder Bekkenorgane.
STADIUM IV: Ausbreitung des Tumors auf das Bauchperitoneum oder Bauchorgane.

Eine andere Klassifikation, die von WALTER, BACHMANN und HARRIES aufgestellt wurde, erscheint wegen ihrer Einfachheit durchaus diskutabel:

STADIUM I: Primärtumor unilateral vollständig entfernt, keine sichtbaren Metastasen.
STADIUM II: Lokale Metastasen vollständig mit dem Primärtumor entfernt.
STADIUM III: Lokale Metastasen nur teilweise mit dem Primärtumor entfernt.
STADIUM IV: Fortgeschrittene Peritoneal-Carcinose.

Diese Einteilung lässt die klinischen Stadien und die regionale Tumorausbreitung unberücksichtigt und richtet sich nur nach dem Grad der Operabilität.

Eine Einteilung, welche die Grundlage für eine internationale Verständigung über den Wert therapeutischer Leistungen beim Ovarial-Carcinom bilden könnte,

existiert zur Zeit noch nicht, wenn auch einige Vorschläge zur Diskussion stehen. In der deutschen Literatur findet man seit Jahren die Anlehnung an die Stadieneinteilung nach CRAINZ und SCHMIEMANN. Danach zählen zum Stadium I die vollständig Operierten, bei denen das Carcinom auf das Ovar beschränkt ist. Beim Stadium II ist durch den Übergriff auf die nähere Umgebung (Tube, Netz, Peritoneum) nur eine unvollständige Operation möglich. Das Stadium III lässt wegen der ausgedehnten Metastasierung nur die Probe-Laparotomie, allenfalls die Teilentfernung der Tumormassen möglich erscheinen. Beim Stadium IV ist bereits die Infiltration in Blase, Rectum, Vagina oder die Metastasierung in andere Organe erfolgt, sodass vollständige Inoperabilität besteht. Diese Einteilung deckt sich weitgehend mit der Klassifikation von J. H. MÜLLER, der nur noch ein fünftes Stadium für die Pleura-Carcinose fordert.

Aber auch diese Vorschläge befriedigen nicht ganz. Man sucht nach einem klaren, übersichtlichen Formulierungsprinzip, das allerdings für das Ovarial-Carcinom wesentlich schwieriger zu finden ist. In der I. Universitäts-Frauenklinik München haben sich RIES und BREITNER für eine Klassifikation entschieden, die sowohl die Operabilität, als auch die Stadien der Tumorausbreitung berücksichtigt. In Analogie zur geltenden internationalen Einteilung des Collum-Carcinoms bringt die folgende Klassifikation des Ovarial-Carcinoms die Voraussetzung mit, Bedeutung für die allgemeine Verständigung in der Auswertung und Vergleichbarkeit von therapeutischen Erfolgen zu gewinnen.

STADIUM I: Das Carcinom ist auf das Ausgangsorgan beschränkt. Circumscripter maligner Prozess. Vollständig operabel.

STADIUM II: Übergriff des Carcinoms auf die nächste Umgebung (Nachbarorgane, Tube, Corpus). In der Regel vollständig operabel.

STADIUM III: Ausbreitung des Carcinoms innerhalb des kleinen Beckens (Beckenperitoneum, Douglasmetastasen, Beckenzellgewebe). Mehr oder minder grosse Tumorreste bleiben zurück.

STADIUM IV: Überschreitung des kleinen Beckens durch das Carcinom (Peritoneum, intraabdominale Lymphknotengruppen, inguinale Lymphknoten). Übergriff auf Blase, Darm, Fernmetastasen. Teiloperation zur Verkleinerung des Tumors aber möglich.

Man sieht an dem Bemühen, beim Ovarial-Carcinom ein internationales Einteilungsprinzip zu finden, die grosse Schwierigkeit, den histologischen Erscheinungsformen des Eierstockkrebses gerecht zu werden. Aus den Berichten einiger amerikanischer Autoren (MUNNELL, TAYLOR) geht hervor, dass die Wirksamkeit der Therapie und die Heilungsaussichten weitgehend an den histologischen Aufbau des Tumors gebunden sind.

Nachdem bei den anderen Genital-Carcinomen durch die geltenden internationalen Stadieneinteilungen klinische Erfolge und Heilungschancen definiert werden können, ist es nun an der Zeit, sich auch für das Ovarial-Carcinom auf die

Klassifikation zu einigen, die der Varibilität dieser Geschwulstform am meisten entgegenkommt, um auch hier über therapeutische Erfolge und Prognose besser aussagen zu können.

IV.
ZUR THERAPIE BEIM OVARIAL-CARCINOM

A. Operation

Bei der in der Gynäkologie häufig notwendigen Entscheidung, ob konservativen oder operativen Massnahmen der Vorzug zu geben ist, hat man sich beim Ovarial-Carcinom schon lange zugunsten des chirurgischen Vorgehens entschlossen. Allein die Heilungsergebnisse der Vollständig Operierten rechtfertigen diese Therapie. Die Ausdehnung des operativen Eingriffs ist der jeweiligen Situation angepasst, die durch die Ausbreitung des Tumors bedingt ist. Es kommen als Operationsmethoden in Betracht:

1. Unilaterale Salpingo-Oophorektomie
   a. mit subtotaler Hysterektomie
   b. mit totaler Hysterektomie
2. Bilaterale Salpingo-Oophorektomie
   a. mit subtotaler Hysterektomie
   b. mit totaler Hysterektomie.

Trotz einer gut durchführbaren und ausgefeilten Operationstechnik liegt jedoch die primäre Operations-Mortalität infolge der später auftretenden Komplikationen, wie Lungenembolie und Kreislaufversagen, immer noch in bedenklicher Höhe. So betragen die Mortalitätsziffern bei SCHROEDER 22, 6 %, bei SCHÖMIG 21, 7 %, bei DAVIS 18 %, bei ROTH 12, 8 % und bei SCHWARTZ 3, 4 %. In diesen Statistiken wird allerdings noch älteres Krankengut angeführt. Man kann also hoffen, dass durch die heutige moderne Thrombose- und Schockprophylaxe und einer entsprechend allgemeinen Vorbehandlung diese Ziffern weitgehend reduziert werden und somit auch die Heilungsergebnisse günstig beeinflussen.

Immer noch bleibt jedoch in der Gegenwart die Frage offen, wie weit sich der operative Eingriff ausdehnen darf, wenn nur ein Ovarium carcinomatös entartet ist. Dieser Meinungsstreit, in dem sich "Konservativisten" und "Radikalisten" gegenüberstehen, wird nicht so schnell ein Ende finden, da aus den bisherigen Statistiken noch kein eindeutiger Vergleich gezogen werden kann, welches Vorgehen die besten Aussichten verspricht.

Die Anhänger des konservativen Operierens, denen es auf eine Schonung des nichterkrankten Ovars und des Uterus ankommt, führen die Begründung an, besonders Frauen unter 40 Jahren ihre spezifisch weiblichen Funktionen zu belassen,

um die Möglichkeit der Konzeptionsfähigkeit zu erhalten. H. H. SCHMID konnte nach einseitiger Oophorektomie von malignen Ovarial-Tumoren bei jungen Frauen in 60 Fällen eine spätere Schwangerschaft beobachten. Auch NETZER spricht sich für ein konservatives chirurgisches Vorgehen aus. Nach seinen Erfahrungen ist es nach Radikal-Operationen zu Recidiven gekommen, während einseitig Operierte eine Dauerheilung aufweisen. 5 Frauen, die im Alter zwischen 20 und 35 Jahren wegen eines bösartigen Ovarial-Tumors einseitig ovarektomiert wurden, zeigten sich seit 15 Jahren recidivfrei, 3 von ihnen haben sogar konzipiert und geboren. HOLLENBECK sieht die Ausfallserscheinungen durch die prophylaktische Oophorektomie als zu hoch bezahlt an, gegen die undeutlichen Aussichten einer Verringerung des Übergreifen des Prozesses auf das andere Ovar.

In der amerikanischen Literatur steht dagegen die radikale Operationsmethode, die totale Hysterektomie mit doppelseitiger Salpingo-Oophorektomie, im Vordergrund der Betrachtung. Sie scheint in der Kombination mit der Röntgen-Nachbestrahlung und prophylaktischen Radiogold-Behandlung beste Aussicht zu haben, als Methode der Wahl anerkannt zu werden. Um die Gefahr der Netzmetastasierung auszuschliessen, empfehlen MEIGS und PEMBERTON sogar, den Eingriff durch die Netzresektion zu erweitern. Auch RIES hält die Netzentfernung für eine zweckmässige und folgerichtige Massnahme. DAVIS sieht in der Ausdehnung der Operation eine Therapie, die das grösste Mass an Sicherheit verspricht. Von den 146 Radikaloperierten erreichten 39, 7 % eine relative 5-Jahresquote, 32, 7 % überlebten 10 Jahre. GARDINER konnte durch die doppelseitige Oophorektomie im Stadium I 83 % Heilungsergebnisse erzielen. Aus der Frauen-Klinik Helsinki teilt A. ALHA eine 5-Jahresheilung von 48 % bei 109 radikal operierten Kranken mit. In der Zusammenstellung eines grossen Krankengutes der Univ. Frauen-Klinik Leipzig zeigte MÖBIUS, dass die Heilungsziffern bei Entfernung beider Ovarien um 10 % höher liegen, als bei der alleinigen Herausnahme des carcinomatösen Ovars. Diese Tatsache lässt ihn auch bei der Behandlung von Eierstock-Malignomen bei jugendlichen Patienten zugunsten der erweiterten Operation entscheiden. SCHÖMIG kann ebenfalls über 10 % bessere Heilungsergebnisse durch die Entfernung beider Ovarien berichten. Auch GLÜCK und GRÜNBERG sehen im radikalen Vorgehen wesentlich grössere Erfolgsaussichten.
Umstritten ist allerdings noch die Frage, ob der Unterus als Radiumträger zurückgelassen werden soll, falls er noch nicht vom Tumor befallen ist. Da jedoch die intrauterine Bestrahlung eine höhere Strahlendosis im Beckenraum ermöglicht und die Belassung des Uterus einer Zellverschleppung während der Operation in das Beckengewebe vorbeugt, wird die Schonung des Uterus von vielen Autoren empfohlen. Die bilaterale Salpingo-Oophorektomie beim einseitigen Ovarial-Carcinom, die auf dem besten Weg ist, sich allgemein durchzusetzen, hat aber noch Befürworter in den "Ultra-Radikalisten", welche die Forderung aufstellen, diese Operation an jede Hysterektomie anzuschliessen.

COUNSELLER fand nämlich in der Mayo-Clinic innerhalb von 23 Jahren 1 500 Ovarial-Carcinomen 67 (4, 5 %) Patientinnen, die sich zuvor einer Hysterektomie unterzogen hatten. Das Intervall zwischen Operation und Auftreten des Ovarial-Carcinoms betrug 2 bis 25 Jahre. 97 % der Frauen waren zur Zeit der Operation über 40 Jahre alt. Diese Tatsache rechtfertigt seine Begründung, für die doppelseitige Oophorektomie nach Uterus-Exstirpationen bei Frauen über 40 Jahre zu plädieren. C. RANDALL geht sogar noch einen Schritt weiter, indem er als einzige Möglichkeit, das Ovarial-Carcinom an Zahl zu verringern, die prophylaktische Operation ansieht, in der bei jedem abdominellen Eingriff bei Frauen über 40 Jahren auch die gesonden Ovarien entfernt werden sollen. Das ist natürlich eine radikale Forderung, die nicht ohne weiteres Beifall finden wird. In Einzelfällen mag vielleicht eine positive Krebsanamnese in der Familie als Begründung für eine prophylaktische Operation erwogen werden, aber es bleibt durchaus ein ernstes Problem der ärztlichen Verantwortung, hier die richtige Entscheidung zu fällen.

Der therapeutische Weg ist bei den Kranken besonders schwierig, die von vornherein als inoperabel befunden werden. Früher galt der Grundsatz, recht viel vom Krebsgewebe zu entfernen, in der Hoffnung, dass die Röntgen-Nachbestrahlung ihr Übriges tun wird. Die Belastungen einer Palliativ-Operation stehen aber meistens in keinem Verhältnis zum erzielten Nutzen. Ausserdem wird dem Krebs durch die Gewebszerreissungen und Tumorabbruchflächen nur zu einer Invasion in den Bauchraum Vorschub geleistet. Die schlechten Heilungsziffern der Palliativ-Operierten, von SCHÖMIG mit 9, 4 % und von GRÜNBERGER sogar nur mit 6, 6 % angegeben, lassen daher zunächst eine konservative Therapie durch Röntgen-Vorbestrahlung angebracht erscheinen, weil sich dadurch die Allgemeinbedingungen für einen späteren operativen Eingriff günstiger gestalten. Bei den palliativ Operierten, die strahlentherapeutisch nicht mehr zu beeinflussen sind, kommt es im allgemeinen viel eher zum Exitus und unter einem weitaus schwereren Krankheitsbild, als bei den konservativ behandelten Kranken. Darum kann von einer eigentlich palliativen Wirkung häufig keine Rede sein.

Über die operative Therapie beim Ovarial-Carcinom lässt sich zusammenfassend sagen, dass nach den Erfahrungen der letzten Jahre wahrscheinlich die doppelseitige Salpingo-Oophorektomie mit dem Zurücklassen des Uterus als Radiumträger die günstigsten Heilungsergebnisse verspricht. Die Beurteilung des Wertes von Palliativ-Operierten bei inoperablen Kranken legt Zurückhaltung auf, wenn nicht zuvor durch vorbereitende konservative Massnahmen günstigere Operationsbedingungen geschaffen wurden.

B. Strahlen-Therapie

Die Erfahrungen vieler Jahre haben gezeigt, dass die günstigsten Heilungsaussichten beim Ovarial-Carcinom, besonders im Stadium I, in der Kombination von Operation und Bestrahlung zu erreichen sind. Die alleinige Anwendung von Röntgen-Tiefenbestrahlung und intrauteriner Radium-Einlage führt im allgemeinen nicht zum Heilungsergebnis. Die klassische Strahlen-Therapie - heute zur fast technischen Vollkommenheit entwickelt - muss sich also in der Behandlung der bösartigen Eierstock-Tumoren nur als unterstützende Methode einordnen. Da die meisten Ovarial-Carcinome eine geringe Strahlenempfindlichkeit besitzen, halten sich die Bestrahlungserfolge in weit aus kleinerem Mass, als man es z.B. beim Collum-Carcinom gewöhnt ist. Es liegt zum grossen Teil auch an der Schwierigkeit, eine genügend hohe Strahlendosis an den Tumor heranzubringen. Um einen Bestrahlungseffekt zu erzielen, müssen grosse Körpergebiete durchstrahlt werden, wobei eine Herddosis von mindestens 3 000 r notwendig ist. Diese hohe Raumdosis führt zu starken Allgemeinreaktionen, welche für die Patientin eine ausserordentliche körperliche sowie psychische Belastung bedeuten. Deshalb ist die Strahlen-Therapie immer durch internistische Massnahmen zu unterstützen, um die Widerstandskraft des Körpers zu mobilisieren.

Zu den Bestrahlungsmethoden, die sich den örtlichen Verhältnissen bei der Tumorausbreitung anpassen sollen, gehören die percutane Röntgen-Bestrahlung und bei carcinomatöser Infiltration im Douglas und Peritoneum die intravaginale Bestrahlung mit dem Hohlanodenrohr, die intrauterine Radium-Einlage und neuerdings die intraperitoneale Applikation von radio-aktiven Isotopen.

Die percutane Röntgen-Bestrahlung richtet sich ganz danach, wieviel Carcinomgewebe bei der Operation zurückgeblieben ist. Dabei muss die Lage des Tumors und dessen Umgebung mit dem Lymphbahnnetz berücksichtigt werden. Die Bestrahlung ist die gleiche wie beim Collum- und Corpus-Carcinom. Man wählt im allgemeinen 2 Bauch- und 2 korrespondierende Glutäalfelder in der Grösse von 10 mal 15 cm, deren Zentralstrahlen nach der Mitte des Tumors konvergieren. Die schonenste Behandlung für die Haut wird durch eine tägliche, gleichbleibende Fraktion von 200 r erreicht. Bei radikaler Entfernung des Tumors genügt eine Dosis von 2 400 Or pro Feld. Besteht Zweifel an der Vollständigkeit der Operation, so kann auf 3 000 Or und mehr gesteigert werden. Bei peritonealer Metastasierung oder beim Zurückbleiben von Carcinominfiltraten erstrebt man eine Herddosis von 4 000 r. Wegen der grossen Allgemeinbelastung wird diese Dosis jedoch fast nie erreicht, besonders, wenn zusätzlich noch Oberbauchfelder gegeben werden müssen.

Bei der Bestrahlung mit dem Hohlanodenrohr kommt die Göttinger Methode zur Anwendung. Sie ist durch die zweifach fraktionierte intracervikale Radium-Einlage, eine stark fraktionierte Hohlanodenbestrahlung der Parametrien

und eine zusätzliche niedrig dosierte percutane Röntgen-Bestrahlung gekennzeichnet. Die Dosis der Hohlanodenrohr-Bestrahlung, die 2 400 r beträgt und nicht überschritten werden soll, ist auf eine Tiefe von 5 cm berechnet. Die intravaginalen Felder wechseln täglich mit den percutanen ab. Wenn der Uterus bei der Operation nicht entfernt wurde, so wird eine intrauterine Radium-Dosis verabreicht, die zugleich auch als Schutzdosis einer Carcinomentstehung im Uterus vorbeugen soll. In der I. Münchener Univ. Frauenklinik werden dabei unter Berücksichtigung der Röntgen-Dosis 2 500 bis 6 000 mg/eh verabfolgt.

Die intrauterine Radium-Einlage ist - nach der Münchener und Stockholmer Methode - eine fraktionierte Bestrahlung, bei der die Zahl der Fraktionen von der räumlichen Ausbreitung des Tumors abhängt. Die Münchener Methode ist ausserdem noch dadurch gekennzeichnet, dass man die Uterushöhle mit eiförmigen Radium-Trägern ausfüllen kann, die eine optimale Raumfüllung des Uteruscavums ermöglichen. Diese Methode wurde von J. RIES in die Radium-Therapie eingeführt.

Auf die radioaktiven Isotopen wird später noch näher eingegangen.

Bei den operablen Ovarial-Carcinomen im Stadium I und II kommt die Strahlen-Behandlung als prä- und postoperative Methode zur Anwendung.

Die prä-operative Bestrahlung ist vielen Diskussionen unterworfen. LEB befürwortet die Vorbestrahlung, die sie seiner Ansicht nach die lymphatischen Ausbreitungswege verödet, die vorhandenen Drüsenmetastasen zurückbildet und das Tumorwachstum hemmt. Dabei soll mit fortschreitendem Abbau des Neoplasmas eine Heilreaktion des bestrahlten Mesenchyms erreicht werden und zugleich eine Aktivierung der Geschwulstabwehr gegen lokale Recidive erfolgen. HEISS, der den Zeitpunkt der Operation auf 6 - 8 Wochen nach der Vorbestrahlung legt, erwartet von der prä-operativen Bestrahlung eine lokal abgrenzende Wirkung im Tumorgebiet. DIDDLE hält es für wahrscheinlich, dass ein inoperabler Tumor, mit wenigen Ausnahmen, durch Vorbestrahlung nach Abklingen des strahlenbedingten reaktiven Gewebsödem operabel und beweglicher gemacht werden kann. Auch C. RANDALL sieht durch die Anwendung der percutanen prä-operativen Bestrahlung in der Kombination mit Radium-Einlagen eine Möglichkeit, gewisse inoperable Ovarial-Tumoren der Operation zuzuführen.

Die post-operative Bestrahlung hängt davon ab, wieviel Tumorgewebe bei der Operation entfernt werden konnte. Im Stadium III nach der Probelaparotomie und Excision von möglichst viel Carcinomgewebe ist sie als fraktionierte Langzeitbestrahlung die Methode der Wahl. Die Bestrahlung wird im allgemeinen 14 Tage post operationem durchgeführt. Um der Ascitesbildung gleich im Anfangsstadium wirksam entgegenzutreten, wird von einigen Autoren mit der Bestrahlung so früh als möglich begonnen. FREED und PENDERGRASS warten dagegen noch 6 Wochen, um den Kranken Gelegenheit zu geben, sich von der Operation zu erholen. KERR und ELKINS publizieren eine Bestrahlung aller Ovarial-

Carcinome nach dem operativen Eingriff. MUNNELL und TAYLOR vertreten auch die Nachbestrahlung aller Fälle, ausser denen im Stadium I, wo das Carcinom durch die Operation restlos entfernt werden konnte. GARDINER behandelte unter 96 Ovarial-Carcinomen 32 Patientinnen durch Operation und nachfolgender Bestrahlung. Die 5-Jahresquote betrug bei dieser Gruppe 53 %, im Gegensatz zu den übrigen Kranken, welche nur operiert wurden und eine 5-Jahresheilung von nur 22 % aufwiesen. Der Erfolg soll bei den Patientinnen, die eine zusätzliche laterale Feldbestrahlung bekamen, am besten gewesen sein. Auch ALLAN und HERTIG fanden in ihren Bestrahlungsserien eine Zunahme der Lebensdauer und bessere Ergebnisse durch die zusätzliche laterale Feldbestrahlung. SCHROEDER und HARTL konnten in allen Gruppen durch die Röntgen-Nachbestrahlung eine deutliche Verbesserung der Resultate erkennen.

Die Stimmen der Gegenseite schweigen allerdings auch nicht. Einige Autoren sind nämlich der Ansicht, dass die postoperative Bestrahlung keinen oder nur einen sehr geringen Einfluss auf die Heilungsergebnisse hat. Hier sind wohl in erster Linie die Fälle im Stadium I gemeint. ROTH sieht im Gegensatz zum Collum-Carcinom für das Ovarial-Carcinom trotz der verbesserten Bestrahlungstechnik keine Erhöhung der absoluten Heilungsziffern. TAYLOR und GREELEY führen an, dass sich in ihren Behandlungsserien bei 26 Patientinnen, welche adäquate Tiefenbestrahlung erhielten, keine Verlängerung der Lebensdauer feststellen liess, verglichen mit den Heilerfolgen von 82 Kranken, die allein chirurgisch behandelt wurden. DAVIS, der von seinen 202 Ovarial-Carcinomen 56 post-operativ bestrahlte, erhielt eine 5-Jahresquote von 30,4 % und eine 10-jährige Überlebensdauer von 13,9 %, im Gegensatz zu den 146 nur Operierten von 39,7 % und 32,7 %. Auch er sieht trotz verbesserten Bestrahlungsmöglichkeiten keine günstigere 5-Jahresprognose.

Die Behandlung der Recidive, welche entweder metastatisch oder örtlich im Ausbreitungsgebiet des Ovarial-Carcinom auftreten, lässt sich bei guter Abgrenzung operativ mit nachfolgender Bestrahlung durchführen. Oft kann hier die Vorbestrahlung die Operation erleichtern. Metastatische Recidive werden durch Palliativbestrahlung angegangen. Im allgemeinen sind Heilungen der Ovarial-Carcinom-Recidive äusserst selten. Der Erfolg beschränkt sich meist nur auf Palliativ-Massnahmen.

Das Hauptindikationsgebiet der Bestrahlung in der Therapie der Ovarial-Carcinome wird wohl immer das der inoperablen Kranken bleiben. Zugleich ist die Bestrahlung als Ergänzung der Chirurgie in den operablen Fällen nicht wegzudenken. Die Strahlenbehandlung beim Ovarial-Carcinom setzt eine grosse therapeutische Erfahrung und Einfühlung voraus. Im Idealfall wird angestrebt, das Dosisoptimum der Strahlenmenge zu verabreichen. So lässt sich vielleicht durch eine weitgehend individuell angepasste Behandlung eine Verbesserung der Heilungsergebnisse erzielen.

C. Isotopen-Behandlung

Mit der Einführung der künstlichen radio-aktiven Isotopen in die Therapie haben sich der Strahlen-Behandlung neue interessante Wege eröffnet. Die durch metastatische Aussaat gekennzeichneten Tumoren verlangen nach einer Strahlenquelle, die eine gleichmässige Bestrahlung von Brust- und Bauchraum gewährleistet, wobei eine optimale Tiefenwirkung erreicht wird, welche zur Durchdringung der Tumormassen ausreicht, die jedoch unter dem Grenzwert liegt, um gesunde Organe zu schädigen. Unter den künstlichen radio-aktiven Substanzen - von denen etwa 800 bekannt sind - gibt es nur wenige, welche die Bedingungen erfüllen, um strahlenphysikalisch für eine interne Applikation beim Ovarial-Carcinom mit Peritonealcarcinosen zur Diskussion zu stehen. Unter ihnen hat das Gold die grösste Bedeutung erlangt. Das radio-aktive Au^{198}, das eine Halbwertszeit von 64, 8 h hat, erzeugt eine Mischstrahlung von etwa 95 % ß- und 5 % γ-Strahlen. Die ß-Strahlen besitzen eine Durchdringungstiefe von etwa 1 bis 3, 8 mm, worauf der Haupterfolg dieser Bestrahlung beruht. Die günstige Zerfallszeit bewirkt, dass nach 10 Tagen nur noch 10 % der Anfangsaktivität vorhanden ist. Dadurch lässt es sich ermöglichen, das Isotop im Körper zu belassen und den Strahlenschutz wesentlich zu erleichtern. Das Radiogold wird schliesslich in Quecksilber umgewandelt, wobei das Umwandlungsprodukt mengenmässig jedoch so gering ist, um im Organismus eine toxische Schädigung zu entfalten.

Für die interne Anwendung wird das Radio-Gold in Form einer grob-dispersen Suspension mit einer Pektin-Dextrose-Lösung in Verbindung gebracht, die den Abtransport des Isotops über den Lymphweg verzögern soll. Die Applikation bietet 3 Möglichkeiten:

1. Die intravenöse Injektion.
   Dabei werden jedoch die Partikel der kolloidalen Lösung von Milz und Leber abgefangen und können ihre Wirkung im Tumorgebiet nicht entfalten.
2. Die direkte Injektion im Tumorgebiet, die sogenannte "Injektionsimplantation" nach MITCHELL.
3. Die Injektion in die grossen Körperhöhlen.
   Bei der intraabdominalen Anwendung wird - falls kein Ascites vorhanden ist - eine Infusion von 300 bis 400 ccm physiologischer Kochslazlösung vorausgeschickt, wodurch eine bessere Verteilung der Goldpartikel erreicht wird. Anschliessend lässt man die Patientin häufig die Lage wechseln. Durch diese "Rollkur" soll eine gleichmässige Strahlenwirkung entfaltet werden.

Die intraperitoneale Applikation radio-aktiver Isotopen wurde 1945 von J. H. MÜLLER in die Therapie eingeführt. Seitdem hat diese Methode in Europa und Amerika ein lebhaftes Echo gefunden. Mit viel Optimismus wurde die Möglichkeit eines neuen Behandlungsweges aufgegriffen. Nachdem von amerikanischen Autoren bestätigt wurde, dass in 30 % der vollständig operierten Ovarial-Carcinome doch

noch mikroskopisch kleine Carcinomzellkomplexe in der Peritonealhöhle feststellbar sind, scheint das Radio-Gold infolge seiner günstigen räumlichen Dosisverteilung besonders geeignet, sowohl nach Operationen im Stadium I, als auch bei fortgeschrittenen Bauchfellcarcinosen diese sonst für Strahlen schwer zugänglichen Regionen einer intensiven Bestrahlung auszusetzen.

In der Züricher Univ. Frauen-Klinik hat H. J. MÜLLER bis 1954 bei 114 Ovarial-Carcinomen die Radio-Gold-Therapie angewandt. Die Kranken erhielten postoperativ zunächst Radium- und Röntgen-Bestrahlung und zusätzlich 50 bis 250 mC Au^{198} intraperitoneal appliziert. In seiner, nach therapeutischen Gesichtspunkten getroffenen Stadieneinteilung kommt zum Ausdruck, dass durch das Radio-Gold in den Stadien I, II und III wesentlich bessere Erfolge zu verzeichnen waren als früher, und dass selbst im Stadium IV und bei ausgedehnten Pleuracarcinosen beachtliche palliative Wirkungen erreicht wurden. Bemerkenswert ist das 100 %ige Resultat bei den vollständig Operierten im Stadium I. 1 von 16 Frauen starben 2 angeblich tumorfrei an interkurrenten Erkrankungen, während die anderen symptomfrei am Leben sind. Ebenfalls erwähnenswert ist der palliative Erfolg bei 41 Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium IV. 15 dieser Kranken starben in einem Zwischenraum von 6 bis 11 Monaten, eine Patientin war nach 2 Jahren noch am Leben.

Diese vorläufigen Ergebnisse aus Publikationen von 1955 ergänzte MÜLLER durch inzwischen gewonnene beachtliche 5-Jahresheilungsziffern aus neuester Zeit. Danach betragen die Erfolge in der von ihm definierten Gruppe I 100 %, in der Gruppe II 70 % und in der Gruppe III 40 %. Diese hohen Heilungsergebnisse lassen allerdings Zweifel an der Richtigkeit der histologischen Diagnose aufkommen.

KEETEL und ELKINS, die nach Vergleichen in der amerikanischen Literatur über die umfangreichste Erfahrung in der Gold-Therapie verfügen, konnten ihre Beobachtungen an 66 Patientinnen objektivieren. Bei diesen Ovarial-Carcinomen wurde kurz nach der Operation - bestehend aus Hysterektomie, bilateraler Oophorektomie und bestmöglicher Entfernung der Tumormassen - eine Dosis von 150 bis 200 mC Radio-Gold intraperitoneal verabfolgt. Auf eine zusätzliche äussere Bestrahlung wurde verzichtet. Es konnten sichtbare palliative Effekte verzeichnet werden, die sich bei der Hälfte der Frauen in der Hemmung der Ascitesbildung, sowie in der Steigerung des subjektiven Wohlbefindens bemerkbar machten. Durch das Einbringen des Radio-Goldes in die Bauchhöhle wird von der gesamten Fläche des Peritoneums radio-aktives Element aufgenommen, welches die Ascitesproduktion im Sinne einer Hemmung beeinflussen kann. Über diese gute Wirkung des Radio-Goldes wird in der Literatur fast übereinstimmend berichtet. IRETON verabfolgte das radio-aktive Isotop bei 22 Ovarial-Carcinomen wegen starker Ascitesbildung. Von diesen Kranken blieben 9 bis zu ihrem Tod ascitesfrei, 4 lebten noch 2 bis 17 Monate und 9 Patientinnen hatten für 6 Wochen keine Beschwerden. Auch von HARTL und KEPP konnten diese Beobachtungen bestätigt werden.

Bei 14 Frauen, denen kolloidales Radio-Gold intraperitoneal appliziert wurde, liess sich eine auffallende Besserung des Allgemeinzustandes feststellen, eine Folge des deutlichen Nachlassens der Ascitesproduktion. SEAMAN und ANDREWS halten die Gold-Bestrahlung sogar ausschliesslich nur in Fällen mit starker Ascitesbildung für angezeigt. Um einen innigen Kontakt mit dem Goldsol und der Bauchhöhle zu erhalten, empfehlen CHAMBERLAIN, HARHA und KING die Ascitesflüssigkeit vorher abzulassen. CRON und Mitarbeiter sehen in der Gold-Behandlung einmal eine Palliation durch die Asciteshemmung, zum anderen aber auch eine prophylaktische Massnahme - präoperativ angewandt, die bei einer nachfolgenden Operation der Verschleppung und Implantation von malignen Zellen in der Bauchhöhle wirksam entgegentritt, zu einer Zeit, in der die Krebsnester noch am besten durch die ß-Strahlen von geringer mittlerer Reichweite anzugreifen sind.

Auch in der Giessener Frauen-Klinik hat die Therapie mit künstlichen radioaktiven Isotopen Einlass gefunden. In einer interessanten, umfassenden Arbeit diskutiert D. HOFFMANN an Hand eines Krankengutes von 65 Patientinnen aus den letzten 2 1/2 Jahren therapeutische Möglichkeiten und Erfolge durch die Anwendung von Radio-Gold. Man hat in die intrakavitäre Applikation von Au^{198} soviel Vertrauen gesetzt, dass die sonst übliche postoperative Röntgen-Bestrahlung des kleinen Beckens mittels Stehfeldern durch das Radio-Gold vollkommen verdrängt wurde. In allen Stadien des Ovarial-Carcinoms, auch bei radikaler oder teilweiser operativer Tumorentfernung, wird jetzt die alleinige homogene Nachbestrahlung mit Radio-Gold vorgezogen, bei der routinemässig in 2 Sitzungen von 4 Wochen Abstand je 150 mC Au^{198} appliziert werden. Besonders auffallende Palliativerfolge zeigte die direkte Injektion von Radio-Gold in nicht entfernbare Tumormassen unter der Laparotomie. Diese Infiltration stellt neben der Behandlung der Leistendrüsenmetastasen die Hauptindikation zur direkten Gold-Implantation im Tumorgebiet dar. HOFFMANN hält jedoch quantitative Angaben und Vergleiche über Palliativerfolge bei der Behandlung mit radio-aktiven Substanzen für noch verfrüht und unsicher. Der Palliativeffekt des Radio-Goldes lässt sich trotzdem durch die sicher positiv zu beurteilenden Beobachtungen nicht verleugnen.

Die Radiogold-Therapie, die sich inzwischen in die Behandlungsmethoden beim Ovarial-Carcinom eingeordnet hat, konnte durch langjährige Prüfung aus dem Zustand der klinischem Emperie herauswachsen. Wenn man in der Dosierung dieses Isotops schon auf ein gewisses System zurückgreifen kann, sollte man sich trotzdem grundsätzlich auch mit den Nebenwirkungen der radio-aktiven Substanzen auseinandersetzen. Im allgemeinen wird bei der heute üblichen Dosierung von 150 mC kaum über grössere Unverträglichkeitserscheinungen berichtet. HARTL stellte eine Übersicht über die möglichen allgemeinen und lokalen Reaktionen zusammen. Dabei zeigt es sich, dass die intravenösen Injektionen von Radio-Gold wegen erheblicher Schädigungen von Leber und Milz und der geringen Wirkung auf das Tumorgebiet am wenigsten zu empfehlen ist. Die intraabdominale oder intra-

tumorale Anwendung lässt dagen keine nennenswerte Beeinflussung des endothelialen Systems befürchten. An der Giessener Frauen-Klinik konnte in den letzten 3 Jahren keine eindeutige Leberschädigung beobachtet werden. Bei der intraperitonealen Applikation kommt es durch Anlagerung von Goldpartikeln zu einer heftigen Fibrosierung der serösen Oberflächen. Während HOFFMANN nicht überzeugt ist, dass die Serosaveränderungen der Entstehung eines Ileus entgegenkommen, berichtet NOLAN von Subileuserscheinungen und Darmfistelbildung. Bei der intratumoralen Injektion in die Leistendrüsen lassen sich unterschiedliche Strahlenreaktionen beobachten, die sich von ausgeprägter Erythembildung bis zur Epitheliolyse steigern können.

Kein Vertrauen zur Radio-Goldtherapie hat REMOLD, der bei seinen Versuchen mit diesem Radioisotop nur registrieren konnte, dass sich der Allgemeinzustand seiner Patienten nach der Applikation wesentlich verschlechterte und die Ascitesbildung schneller als bisher erfolgt. Auch RÖMHELD gehört zu den Gegenstimmen dieser Bestrahlungsart. Auch er konnte die hemmende Wirkung des Radio-Goldes auf die Ascitesproduktion nicht bestätigen. Als wesentliche Belastung im Krankheitsgeschehen erscheinen ihm die Veränderungen im Knochenmark durch Ablagerung von Goldteilchen, deren Folge Leukopenien und sogar Agranulocytosen sein können.

Fasst man die bisher vorliegenden Beobachtungen in der Radio-Goldtherapie zusammen, so gilt diese Bestrahlungsart in der Behandlung des Ovarial-Carcinoms als nicht zu unterschätzende Ergänzung, welche zumindest in palliativer Hinsicht zu Hoffnungen Anlass gibt.

Auf der Suche nach anderen Radio-Isotopen für die Therapie der Geschwülste stiessen SIEGEL und Mitarbeiter auf das Radio-Yttrium (Y^{90}). Es ist ein reiner ß-Strahler mit einer Halbwertszeit von 61 h. Das Yttrium verbindet sich bei der Applikation in die Bauchhöhle mit den Proteinen der Peritonealflüssigkeit, sodass die radio-aktiven Bestandteile länger lokalisiert bleiben und der Abtransport in den Kreislauf sich verzögert. Die Vorteile dieses Radio-Elementes sollen darin bestehen, dass Schädigungen des Knochenmarkes und der Leber weniger zu befürchten sind. Bis jetzt standen 16 Patienten mit Ascites unter Beobachtung. Bei 8 von ihnen konnten Palliativerfolge erzielt werden. Spätreaktionen traten nicht auf. Es bleibt abzuwarten, wie sich dieses Isotop bewährt.

Eine andere radio-aktive Substanz, der KROHN und JAFFE in der Bestrahlung von Ovarial-Carcinomen Aussicht geben, ist das radio-aktive Chrom-Phosphat. Es hat eine Halbwertzeit von 2, 7 Tagen und ist ebenfalls ein reiner ß-Strahler. Die Beeinflussung des myeloischen Systems soll bei diesem Element sehr gering sein. Die Anwendung dieser Bestrahlung wird für das Ovarial-Carcinom im Stadium I empfohlen.

Es ergibt sich beim Überblick des derzeitigen Standes der Behandlung des Ovarial-Carcinoms mit radio-aktiven Isotopen, dass sie zweifellos eine Verbes-

serung und Erweiterung der modernen Strahlen-Therapie ermöglichen. Es gibt jedoch noch keine Isotopenverbindung, die elektiv nur im Krebsgewebe abgelagert wird. Die Resorption und Speicherung in Leber und Milz bergen noch erhebliche Gefahren. Eine palliative Wirkung bei Peritonealcarcinosen mit Ascites ist jedoch nicht abzusprechen, besonders wenn die Aussaat aus kleinknotigen Metastasen besteht. Man kann aber nicht erwarten, bei grossen,knotigen Infiltraten eine Rückbildung des Tumors zu erreichen. Es zeigt sich jedoch, dass die künstlichen radioaktiven Isotopen für die Bestrahlung der schwer zugänglichen Oberbauchregionen in Verbindung mit der percutanen Röntgen-Bestrahlung eine gute Kombination ergeben.

D. Zusätzliche Behandlung beim Krebskranken

Hormon-Medikation

Beim Krebskranken kann auf eine allgemeine gezielte symptomatische Behandlung nicht verzichtet werden. Die Aufgaben der Palliativmassnahmen liegen in dem Versuch, die Abwehrleistungen des Organismus zu aktivieren, wenn Operation und Bestrahlung keine Hilfe mehr erwarten lassen. In der Palliativ-Behandlung nimmt die Hormon-Medikation, als physiologischste Form der Therapie, einen breiten Raum ein.

Die Oestrogene und Androgene wirken als Proliferationshormone auf ihre hormonell abhängigen Zellen im Sinne einer Regenerations- und Prolefirationsförderung. Diese aktivierende Eigenschaft macht sich auch beim Geschwulstwachstum von hormonell gesteuerten Organen bemerkbar. Der Angriffspunkt der Hormone liegt in der zweiten Phase der Geschwulstentwicklung, der Entwicklungsphase, wenn sich aus den Krebszellen der Tumor aufbaut. Es werden verschiedene Wirkungsmechanismen diskutiert. Man nimmt an, dass durch die proliferationsfördernde Wirkung eine latente Geschwulstanlage manifest wird oder das Wachstum von schon vorhandenen Carcinomzellen eine Steigerung erfährt. Follikelhormon und Androgene könnte man daher als "bedingt krebsfördernde" Stoffe ihrer hormonell abhängigen Zellen betrachten. Es liegt also nahe, durch Zufuhr der hormonellen Gegenspieler über eine Bremswirkung der Hypophyse die Hemmung des jeweils fördernden Proliferationshormons zu erreichen.

Die ersten Versuche zur Erprobung der kontrasexuellen Hormon-Medikation wurden 1939 von LOESER und ULRICH unternommen, die bei der Behandlung des Mamma-Carcinoms mit männlichen Hormonen sowohl einen zeitlichen Tumor-Wachstumstillstand, als auch einen anabolen Wirkungseffekt und physische Stimulierung beobachteten. Besonders ermutigende Ergebnisse zeigte die Hormonbehandlung beim Prostata-Krebs, bei dem die 3-Jahresheilung schon auf fast 60 % angestiegen ist. Diese gute Ansprechbarkeit gibt es allerdings nicht beim Ovarial-

Carcinom, obwohl es durch seine morphologische Struktur einer hormonellen Therapie zugänglich ist.

Als Indikationen zur Hormonbehandlung beim Ovarial-Carcinom können angeführt werden:

1. alle primär inoperablen Fälle zur Erreichung einer palliativen Wirkung,
2. alle recidivierenden inoperablen Carcinome, die schon Metastasierungen zeigen,
3. die hormonelle Prophylaxe neben Röntgenbestrahlung zur Verhinderung von Metastasenbildung beim operablen Ovarial-Carcinom.

Die Behandlung des Eierstockkrebses mit Androgenen, die sich auch vom Praktiker technisch leicht durchführen lässt, ist heute immer eine Dauertherapie. Zuerst werden kurzwirkende virilisierende Testosteron-Derivate (Testosteron, Dihydrotestosteron, Methyltestosteron) verabfolgt. Die Dosierung liegt ungefähr bei 3 mal 100 mg pro Woche, jedoch wird die Menge immer individuell angepasst werden. Anschliessend geht man auf die Depotform über. Als Nebenerscheinungen müssen Virilisierung, Steigerung der Libido oder eine manchmal unter der Therapie auftretende Hypercalcaemie in Kauf genommen werden. Die hormonelle Prophylaxe bei den operablen Ovarial-Carcinomen bleibt dagegen immer befristet und wird nach einigen Monaten mit ausschleichenden Dosierungen beendet.

In der I. Univ. Frauen-Klinik München wurden mit der Androgen-Behandlung der Ovarial-Carcinome gute Erfahrungen gemacht. Es wurden zunächst monatliche Gesamtmengen von etwa 1 000 mg Testosteron für die Dauer von 3 bis 4 Monate verordnet. Nach Erreichung einer Gesamtdosis von etwa 4 000 mg geht man auf eine Dauermedikation von 150 mg Depot-Testosteron pro Monat über. Die Phase der subjektiven und objektiven Besserung pflegt selten länger als ein bis zwei Jahre anzuhalten. RIES verfügt jedoch über Beobachtungen über einen Fall eines relativ schnell gewachsenen Ovarial-Carcinoms, bei dem nach Bestrahlung und ständiger Testosteron-Applikation schon über 9 Jahre ein völliger Wachstumsstillstand des Tumors nachzuweisen ist.

Auch DIETL konnte sich von dem günstigen Einfluss der Androgene auf das inoperable Ovarial-Carcinom überzeugen. Dagegen sind die Erfahrungen von N. MILLER nach 3-jähriger Anwendung von androgenen Hormonen eher pessimistisch. Bei incurablen Cervix- und Ovarial-Carcinomen konnte weder eine Tumorwachstumshemmung, noch eine Hebung des Allgemeinzustandes oder Lebensverlängerung registriert werden.

Zur Erreichung eines hohen Hormonspiegels im Krebsgewebe injizierte VERHAGEN bei 2 Ovarial-Carcinomen in fortgeschrittenen Stadien im Anschluss an eine Ascites-Punktion 150 mg Testosteron in die Bauchhöhle. Die Therapie wurde durch monatliche Gaben von 250 mg Depot-Testosteron weitergeführt. In einem Fall liessen sich eine Gewichtszunahme von 5,4 kg und 8-monatige Beschwerdefreiheit nachweisen. Die sonst bei gegengeschlechtlicher Hormonbehandlung auftretenden

günstigen Effekte in psychischer Hinsicht kamen nicht deutlich zum Ausdruck. Ebenfalls wurde eine cytostatische Wirkung vermisst. PARTENHEIMER empfiehlt für die Hormon-Medikation das Methyl-androstendiol (Notandron), in dem die Nachteile der Vermännlichungserscheinungen weitgehend zurückgedrängt sind. Incurable Ovarial-Carcinome erhielten in den ersten beiden Wochen 3 mal 200 mg Depot-Notandron. Es kam zu eindrucksvollen Ergebnissen mit deutlich subjektiver Besserung des Allgemeinbefindens, Minderung der Schmerzen und Hebung der Stimmungslage. Dagegen war das Fortschreiten des Tumorwachstums nicht aufzuhalten.

Gleiche Effekte wie mit der kontrasexuellen Hormon-Medikation lassen sich aber auch durch einseitig gesteigerte Zufuhr von weiblichen Hormonen erzielen. THIESSEN sieht im Corpus-Luteum-Hormon einen Antagonisten des Proliferationshormons mit cytostatischer und antiproliferiender Wirkung. Hohe Progesterondosen, laufend 150 bis 200 mg wöchentlich gegeben, bremsen die Hypophyse und wirken peripher einer Proliferation entgegen. Bei inoperablen Ovarial-Carcinomen wird teilweise von einer Hemmung des Tumorwachstums und der Ascitesbildung, von Behebung der Schmerzen und von günstigem Einfluss auf das Allgemeinbefinden berichtet. Nebenerscheinungen wie bei den Androgenen traten nicht auf.

Die Frage, wie therapeutische Effekte bei der Hormontherapie zustande kommen, lässt sich zur Zeit nicht einheitlich beantworten. Der Wirkungsmechanismus dürfte vorwiegend indirekter Natur über die Bremswirkung der Hypophyse sein. Eine Vernichtung der Krebsgeschwulst durch endokrine Massnahmen ist jedoch nicht möglich. Da die Hormonmedikation in jedem Fall ohne Schwierigkeiten anzuwenden ist und doch gewisse subjektive Erleichterung bringt, scheint sie als Palliativmassnahme in fortgeschrittenen Stadien des Ovarial-Carcinoms immer erprobenswert.

Chemotherapie

Nach den grundlegenden Feststellungen von P. EHRLICH und G. DOMAGK (1932), dass es möglich ist, mittels chemischer Substanzen bestimmte Lebenseinheiten innerhalb eines Organismus zu vernichten, ohne den Körper selbst damit zu schädigen, hat es nicht an Versuchen gefehlt, diese Erkenntnis auch in der Behandlung von Geschwulstkranken anzuwenden. Die Möglichkeit zum Angriff auf die Krebszelle ist in den Cytostatica gegeben. Es ist nun zur Gepflogenheit geworden, neue chemotherapeutische Mittel bei den Kranken zu versuchen, die nicht mehr operativ oder durch Strahlen zu beeinflussen sind.

Je nach ihrem Angriffspunkt werden diese Stoffe als Mitosegifte bezeichnet, wenn sie in den Nukleinsäure-Mechanismus des Zellkerns eingreifen und die Hemmung der Zellteilung verursachen, oder als Antiwuchsstoffe, welche die Zellen durch Störung in der Biosynthese schädigen und den Zelltod herbeiführen.
Eine der ersten Substanzen, die in den Vordergrund der Betrachtung rückte, ist die Aethylenimin-Chinon-Verbindung, die unter dem Namen E 39 (Bayer)

zur klinischen Erprobung freigegeben wurde. Die antineoplastische Wirkung der Aethylenimine wurde 1950 von HENDRY, HOMER, WALEPOLE und ROSE in England entdeckt. Die Bedeutung dieser Substanzen liegt darin, dass sie die Polimerisationsvorgänge in der Zelle stören, die jeder Mitose vorausgehen. Ein ähnlicher Einfluss wird den Chinonen zugeschrieben. Die Kombination der Wirkungsprinzipien der Chinone einerseits und der Aethylenime andererseits liegt in der Absicht, Verbindungen zu erhalten, die das Tumorwachstum noch stärker hemmen, als die Einzelkomponenten. Diese Versuche in tierexperimentellen Arbeiten sind besonders DOMAGK, PETERSEN und GAUSS zu verdanken. Nach eindrucksvollen Ergebnissen konnten im Tierversuch nach oraler Zufuhr von E 39 deutliche Rückbildungserscheinungen von Tumoren beobachtet werden. Ein grosser Vorteil entstand dadurch, dass man das unlösliche E 39 in eine lösliche Form brachte und dadurch eine günstige Verteilung im Krebsgewebe erreichen konnte. In der Univ. Frauen-Klinik Würzburg wurden neben anderen incurablen Genital-Carcinomen auch 10 Patientinnen mit Ovarial-Carcinomen und Ascites mit E 39 behandelt. Die Dosierung betrug 20 bis 30 mg pro die iv. Bei der intraperitonealen Anwendung injizierte K. KNOPP nach Punktion des Ascites 30 bis 50 mg gelöstes E 39 in die Bauchhöhle. Eine Abnahme des Ascites konnte jedoch nicht beobachtet werden. Besonders deutlich waren die Veränderungen im Blutbild, die mit einem sichtbaren Leukocytensturz einhergingen. Dagegen wurden Erythro- und Thrombopoese kaum beeinflusst. Auch nach Absetzen des Mittels hielt die Schädigung auf das myeloische System noch eine Zeit lang an. KNOPP bemerkte keine auffallende Verlängerung der Lebenszeit gegenüber nicht cytostatisch behandelter Patienten. Es zeigte sich auch keine wesentliche Besserung des Allgemeinbefundes. Dagegen sahen WOLF und GERLICH, die über eine grössere Anzahl cytostatisch behandelter Patienten verfügen, oft eine deutliche Rückbildung des Ascites nach mehrfacher Applikation von 20 bis 40 mg E 39 in die Bauchhöhle. Auch OBRECHT konnte die intraabdominale Anwendung von E 39 bei Ascites mit peritonealer Metastasierung günstig beurteilen. Diese Ergebnisse sind jedoch noch nicht statistisch gesichert.

Die nach der klinischen Erprobung von Bayer E 39 und Bayer 39 solubile positiv anzusehenden Aussichten auf ein verwendbares Cytostaticum haben dazu ermutigt, in der Verbindungsreihe der Aethylenimin-Chinone nach weiteren verbesserten Substanzen zu suchen. Im Trenimon (Bayer 3231, 2,3,5-Triäthylenimino-benzochinon) liegt eine hochwirksame chemische Verbindung vor, die sich durch eine sehr grosse unmittelbare cytostatische Aktivität auszeichnet. Das Trenimon unterscheidet sich in seiner Wirkung auf die Tumorzelle, die in der Hemmung der Glykolyse liegt, qualitativ nicht von den anderen Aethylenimi-nen, wohl aber quantitativ, da es bereits in viel geringerer Konzentration wirksam ist. Die tägliche Dosierung beträgt 0,2 mg iv., das bedeutet etwa ein Zehntel der E 39-Konzentration. In den verschiedenartigen Formen der Applikation,

sei es oral, intratumoral, intraabdominal oder intrapleural, kommt es zu keinernennenswerten allgemeinen Belastung des Organismus. Nach den sehr eindrucksvollen Ergebnissen in der Behandlung der Hämoblastosen wurden auch einige nicht zu unterschätzende klinische Erfolge bei soliden malignen metastasierenden Tumoren erzielt. Die Beobachtungen wurden bei inoperablen Ovarial- und Mamma-Carcinomen gemacht.

Über die ersten günstigen therapeutischen Ergebnisse liegen inzwischen Publikationen vor. Es gelang, durch monatelange orale Dauertherapie das maligne Wachstum unter Kontrolle zu halten. So berichtet LINKE über 26 Patientinnen mit incurablen Ovarial-Tumoren, von denen 11 Frauen einen guten, 6 einen mässigen und 9 keine therapeutischen Effekte zeigten. Wenn das Krankengut auch noch sehr klein ist, so geht doch aus diesen Beobachtungen hervor, dass beim Ovarial-Carcinom ein Behandlungsversuch mit Trenimon durchaus angezeigt erscheint. Bei einem Teil der Kranken gelang es sogar, Remissionen zu erzielen, die zumindest mit subjektiver Besserung begleitet waren. FRANZ geht in seiner optimistischen Betrachtung so weit, dass die Möglichkeit besteht, inoperable Kranke durch intravenöse oder intraperitoneale Applikation von Trenimon in einen operablen Zustand zu bringen. Da aus neuen cytologischen Untersuchungen hervorgeht, dass Tumorzellen nur kurze Zeit während eines operativen Eingriffs im strömenden Blut vermehrt vorhanden sind, ist gerade Trenimon, prä- und postoperativ intravenös angewendet, wegen seines raschen Wirkungseintrittes ausserordentlich zur Metastasenverhütung prädestiniert. Störungen der Wundheilungen durch prophylaktische Gaben von Trenimon sind nicht beobachtet worden.

Die vorsichtigen Beurteilungen in den noch in geringer Anzahl vorliegenden Arbeiten über das Trenimon lassen jedoch erkennen, dass dieses Präparat wegen seiner variablen Applikationsform, seiner geringen Dosierung und der hohen cytostatischen Aktivität grosse Aussicht besitzt, in die Tumor-Therapie aufgenommen zu werden.

Ein anderes Aethylenimin-Derivat, das im Tierversuch eine überraschend anti-neoplastische Wirkung zeigte, ist das T E M (Triaethylen-melamin). SYKES sah durch die Behandlung mit TEM bei 26 inoperablen Ovarial-Carcinomen in fortgeschrittenen Stadien eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes. Bei 14 Kranken liess sich ein objektiver Tumorrückgang registrieren. Die durchschnittliche Lebensverlängerung betrug 3 Monate, verglichen mit anderen Frauen, die nicht mit diesem Mittel behandelt wurden. Eine Patientin lebte sogar 11 Monate in relativ gutem Zustand. SCHULZE konnte über einige inoperable Carcinomfälle berichten, darunter auch Ovarial-Carcinome mit Netzmetastasen, bei denen das TEM angewandt wurde. Bei täglichen Dosen von 200 mg kam es zu einer massiven Bindegewebsvermehrung um die Krebsnester. Auch bei maximalen Mengen von 450 bis 600 mg pro die konnte bei ständiger Kontrolle keine abnorme Wirkung auf die Leukocyten im strömenden Blut beobachtet werden. Es fehlen jedoch auch hier noch die umfassenden Erfahrungen, um genauere Aussagen zu machen.

1951 fanden BUCKLEY und Mitarbeiter, dass synthetisierte Phosphoramide im Tierversuch cytostatische Effekte zeigten. Unter den verschiedenen Phosphoramiden ist das Thio-TEPA eines der bekanntesten. BATEMAN und Mitarbeiter, die bisher über das grösste, mit Thio-TEPA behandelte Patientengut verfügen, berichten über die Palliativbehandlung bei fortgeschrittenen Ovarial-Carcinomen mit diesem Cytostaticum. Eine Gruppe von Frauen im Alter von 32 bis 77 Jahren, deren Diagnose histologisch gesichert war, erhielt 1 bis 3 mal pro Woche 10 mg Thio-TEPA. Die Totaldosis betrug 110 bis 780 mg, im Durchschnitt 350 mg. Wenn die Möglichkeit bestand, die Nadel direkt in den Tumor zu bringen, wurde der transvaginale oder intraabdominale Weg gewählt. Das weisse Blutbild wurde zum entscheidenden Kriterium für die Dosierung und Dauer der Therapie. Prophylaktische Gaben von Antibiotica neben der cytostatischen Behandlung werden nicht empfohlen, um Nebeneffekte auszuschalten.
Von den behandelten Patientinnen lebten 10 Frauen noch 5 bis 22 Monate. Bei 7 Kranken war ein Palliativerfolg von 1 bis 7 Monaten zu verzeichnen. Bei den restlichen 5 Patientinnen konnte man keine Besserung bemerken. Als positive Effekte wurden Steigerung des Allgemeinbefindens, Rückgang der Schmerzen, Gewichtszunahme, Asciteshemmung und Verkleinerung der Tumormassen gewertet. Als Nebenerscheinungen sah man gelegentlich Schmerzen an der Injektionsstelle, kurzfristigen Temperaturanstieg und Knochenmarkdepressionen. Patienten, die Thio-TEPA intracavitär erhielten, bleiben meist ohne toxische Nebenbefunde.
BATEMAN ist der Ansicht, dass das Thio-TEPA dem idealen palliativen Tumor-Therapeuticum schon sehr nahe kommt, da es nur minimale Nebenwirkungen zeigt und das Wohlbefinden der Kranken kaum beeinträchtigt. Auch SHAY und SUN sahen bei 3 Ovarial-Carcinomen durch Thio-TEPA zweimal einen kurzdauernden Palliativerfolg. Bei einem der Fälle führten Leukopenie und thrombopenische Blutung ad exitum. ULTMAN und Mitarbeiter, die das Thio-TEPA ebenfalls bei 100 Fällen von verschiedenen Neoplasmen anwandten, geben an, dass unter den Malignomen allein die Ovarial-Carcinome befriedigend ansprachen. Bei 14 von 27 Patientinnen wurde subjektive und objektive Besserung erzielt und die Lebenszeit, verglichen mit unbehandelten oder therapieresistenten Fällen, deutlich erhöht. Dieser Meinung schliesst sich auch ALPERT an, der einen Überblick von 117 Kranken verschiedener Maglinomtypen hat, die mit Thio-TEPA behandelt wurden. Seiner Ansicht nach haben Ovarial- und Mamma-Carcinome noch die besten Erfolge mit diesem Cytostaticum, wenn auch die Wirkung von begrenzter Dauer ist. Bei 3 von 5 Fällen liess sich die Ascitesbildung hemmend beeinflussen. Das metastatische Adeno-Carcinom des Ovars reagierte in 5 von 13 Fällen mit objektiver Tumorrückbildung.

Ein dem Thio-TEPA verwandtes, noch wenig erprobtes Phosphoramid, das OPSA, wurde 1955 in Amerika von MALLER und HEIDELBERGER in die Ge-

schwulststerapie eingeführt. Nach einigen klinischen Ergebnissen soll es besonders gut beim Mamma- und Ovarial-Carcinom ansprechen. Die mitgeteilten Ergebnisse halten sich jedoch in bescheidenen Grenzen, so dass eine Beurteilung noch nicht möglich ist.

Die Versuche, auf dem Gebiet der Chemotherapie des Krebses ein Mittel von grosser therapeutischer Breite zu finden, führte zu einem Chloraethyl-Derivat eines cyklischen N-Lost-Phoshoramidesters, das in der Pharmakologie unter dem Namen Endoxan (B 518 Asta) bekannt wurde. Diese Substanz ist in vitro inaktiv, in vivo dagegen von einem ausgesprochenen cytostatischen Effekt, wie es zunächst anhand von verschiedenen malignen Tiertumoren bewiesen werden konnte. Das Endoxan wird wie N-Lost in einer indifferenten Transportform appliziert und erst im Organismus entfaltet es seine aktive spezifische Wirkung. Nach SAITMACHER soll das Endoxan eine weit bessere Verträglichkeit, geringere Toxität und rascheren Wirkungseintritt als die anderen Proliferationsgifte besitzen.
Aus der Univ. Frauen-Klinik Kiel kommt ein Bericht von LEMKE und Mitarbeitern über die klinischen Erfahrungen mit Endoxan bei 24 Frauen mit fortgeschrittenen Genital-Carcinomen. In 13 Fällen war bei diesen Kranken eine Palliativoperation vorausgegangen, in 18 Fällen führte man eine Strahlen-Therapie durch. Eindrucksvoll waren die Befunde bei 3 histologisch gesicherten Ovarial-Carcinomen, bei denen es zu eindeutigen Remissionen mit Rückbildung von Metastasen, Ascites und Pleuraerguss und Besserung des Allgemeinzustandes kam. Bemerkenswert gut auf diese Therapie sprach ein Pseudomucinkystom an. Die Dosierung wird mit 100 bis 200 mg pro die angegeben, die Gesamtdosis beträgt 4 bis 10 g. Als Nebenerscheinungen wurde das Absinken der Leukocyten, besonders bei Fällen in progredienten Stadien, angegeben. Besondere Vorsicht ist bei der Kombination mit Röntgen-Bestrahlung erforderlich, da es zu einem bedrohlichen Leukocytensturz kommen kann. In einigen Fällen beobachtete man Haarausfall, der sich jedoch als reversibel erwies.
In der Univ. Frauen-Klinik Tübingen sind die Cytostatica seit 1958 in die Geschwulst-Therapie eingeführt. Auf dem deutsch-schweizerisch-österreichischen Krebs-Kongress im April 1961 berichtete SPECHTER über die Tübinger Erfahrungen in der Behandlung mit cytostatischen Substanzen. Unter anderen Geschwulstformen wurden auch 43 Ovarial-Carcinome in fortgeschrittenen Stadien mit Encoxan und Trenimon behandelt. Bei einem Teil der Kranken konnte eine objektivierbare Verkleinerung der Tumoren registriert werden. Bis jetzt sind 17 Patienten noch am Leben. Bei den übrigen Kranken betrug die Überlebenszeit 4 bis 14 Monate. Die Anwendung von Cytostatica in der Gynäkologie wurde von SPECHTER unbedingt bejaht.

Die Chemotherapie der bösartigen Geschwülste befindet sich noch im Entwicklungsstadium. Die Problematik liegt in der Schwierigkeit, ein Cytostaticum zu finden, welches im Tumorgebiet eine genügend hohe Konzentration erreicht

und doch eine Intoxikation des übrigen Organismus vermeidet. Bis jetzt ist es aber noch nicht in einem einzigen Fall gelungen, mit diesen Substanzen ein Carcinom zu heilen. Trotzdem ist mit Sicherheit eine Ausweitung der chemotherapeutischen Tumor-Behandlung zu erwarten.

Allgemein unterstützende Massnahmen (sog. Hilfsmethoden)

In der symptomatischen Behandlung der Geschwulstkranken lässt sich auf allgemein unterstützende Massnahmen, welche die Abwehrkräfte des Organismus mobilisieren, nicht verzichten. Indem die innere Therapie nur als zusätzliche Behandlung gilt, sind ihr in der Krebsbehandlung schon die Grenzen gesetzt. Die internen Hilfsmethoden umfassen alle Behandlungsmassnahmen, die K. H. BAUER als "unspezifische Therapie" bezeichnet.

RIES und KRETZ fassen die zusätzliche innere Therapie in 4 Merkmalen enger zusammen:

1. Ernährung des Krebskranken.

Die vielen Vorschläge für besondere Kostfromen beim Krebskranken zeigen, dass für eine echte Diätbehandlung zur Zeit noch die wissenschaftlichen Voraussetzungen fehlen. Eine spezifische, gegen den Krebs gerichtete Diät gibt es nicht. Es geht um das Problem, eine Kostform zu finden, welche die Aufgabe hat, den Organismus vor Überbeanspruchung und Anhäufung von Stoffwechselprodukten zu schützen. Das lässt sich am besten erreichen durch Vermeidung von Überernährung, Reduzierung des tierischen Eiweisses und Erhaltung der Eubakterie des Darmes.

2. Zuführung von Vitaminen und Fermenten.

Über die Vitamintherapie lässt sich schon viel exakter aussagen. Durch das hohe Defizit von Vitamin A und C beim Krebskranken ist auch der Aufbau der Fermente im Organismus gefährdet, der weitgehend an das Vorhandensein von Vitaminen geknüpft ist. In einigen Versuchen wurde geprüft, ob dem Vitamin A in sehr hohen Dosen auch eine wachstumshemmende Wirkung auf das Tumorgewebe und Schmerzbeeinflussung abzugewinnen sei. RIES und BLASIU konnten bei Nachprüfung dieser Medikation diese Wirkung nicht bestätigen. Bei täglichen Gaben von 300 000 i.E. Vitamin A war keine direkte Wirkung auf den Tumor feststellbar, während die Schmerzbeeinflussung nur von temporärer Dauer war.
Die Zufuhr von Verdauungsfermenten ist dagegen immer zu empfehlen, da im Anschluss an die Strahlenbehandlung fast regelmässig dyspeptische Störungen auf Grund einer gewissen Fermentschwäche auftreten.

3. Regelung der Darmtätigkeit.

Wenn auch der Begriff der "Dysbakterie", der von NISSLE geprägt wurde, verschiedenen Ansichten unterworfen ist, lassen sich auf Grund ihrer Erfahrungen

- so glauben manche Autoren - beim Krebskranken eine Erfolg versprechende Behandlung zur Regelung der Darmtätigkeit aufbauen. Dazu zählt in erster Hinsicht die Zufuhr von gesunden lebenden Coli-Bakterien in Form von Präparaten wie Colifer oder Mutaflor. Eine andere Möglichkeit besteht in der Beeinflussung des Darmbakterienmilieus, indem durch Regelung der H-Ionen-Dissoziation optimale Wachstumsbedingungen geschaffen werden. Besonders gute Erfolge konnten mit dem Joghurt-Konzentrat "Hylak" erreicht werden. Die I. Univ. Frauen-Klinik München verfügt über Beobachtungen, welche die gute Wirkung und Verträglichkeit dieses Präparates bestätigen.

4. Umstimmungsmassnahmen durch eine mesenchym-aktivierende Therapie

Hierzu zählt - neben den umstimmenden Massnahmen wie Eigenblutinjektion, Serum- und Vaccinebehandlung - vor allen Dingen die Therapie mit Organextrakten. Eine günstige Wirkung auf die Abwehrkräfte des Organismus wird dem Organextrakt AF 2 zugeschrieben. Bei diesem, von GUANIERI entwickelten Präparat, handelt es sich um ein biologisches Produkt, das aus Leber und Milz gesunder Schafembryonen gewonnen wird. RIES und BLASIU konnten an weit über 1 000 Carcinomkranken - über die Hälfte der Fälle liegen genaue Protokolle vor - eine gute Wirkung auf das Allgemeinbefinden beobachten, die sich in der positiven Beeinflussung des Blutbildes, der besseren Verträglichkeit der Strahlentherapie und Schmerzlinderung äusserte. Wenn auch Tumorrückbildungen nicht in Erscheinung traten, wird vermutet, dass ein Prozess viel länger stationär beschränkt bleibt und Recidive später als sonst auftreten. Es wird jedoch betont, dass bei Krebskranken mit völlig fehlenden Abwehrkräften und im Zustand der Kachexie mit dem Faktor AF 2 keine Besserung mehr zu erzielen ist.
Andere Organextrakte mit mesenchym-aktiver Wirkung sind das Polydyn und Elpimed. Auch das Mes-Acton (Südmedica) gehört zu den Substanzen, denen eine rasche Wirkung auf die Abwehrkräfte des Organismus zugeschrieben werden.

Neben den symptomatischen internen Behandlungsmethoden, die der subjektiven Besserung dienen, ist noch die dem einzelnen Fall angepasste psychische Führung des Kranken zu erwähnen. Mit diesen Massnahmen ist nun alles erschöpft, was im Bereich des Möglichen liegt, um den Kranken das grösste Mass an Erleichterung zu verschaffen.

V.
ÜBER DIE STATISTIK UND BEURTEILUNG DER ENDRESULTATE

Statistische Erfassung des Ovarial-Carcinoms

Die wissenschaftliche Auswertung der Behandlungsmethoden, in der grundsätzlichen Bedeutung für Therapie und Prognose, kann nur durch den Vergleich von Behandlungsserien gleicher klinischer Qualität erfolgen. Beim Ovarial-Carcinom, das schon mit seiner histologischen Vielgestaltigkeit Verwirrung und Schwierigkeiten auslöst, ist die Bewertung mangels einer einheitlich festgelegten Stadieneinteilung und statistischer Richtlinien besonders erschwert. Oft fehlt auch die Trennung der als mikroskopisch sicher malignen festgestellten Tumoren von den zweifelhaften Fällen, wodurch es dann ebenfalls zu Verschiebungen in den Ergebnissen kommt. Die Publikationen zeigen auch vielfach ein zu kleines und ungleichmässig zusammengesetztes Krankengut. Das Bild, welches sich bei der Betrachtung der sehr umfangreichen Literatur über das Ovarial-Carcinom bietet, ist also etwas verwirrend und noch voller Probleme.

Haben es die Kliniker also schwer, therapeutische Ergebnisse und Behandlungsmethoden vergleichend zu bewerten, so diese Zweifel für den Pathologen nicht massgebend, der durch feststehende Tatsachen einem Risiko aus dem Weg geht. Der Anteil der Pathologie in der Erfassung des Ovarial-Carcinoms besteht darin, aus Sektionsstatistiken Rückschlüsse auf die Häufigkeit seines Auftretens zu ziehen. Es ist dabei zwar der Einwand berechtigt, dass das Sektionsgut, infolge seines besonders ausgesuchten Materials, keine sichere Annahme auf die Gesamtheit des Auftretens einer Krankheit zulässt, da die Fälle, die sich einer Kontrolle entziehen, hierbei nicht berücksichtigt werden.
Aus dem Dresdener Stadtkrankenhaus gibt GROSSE einen Bericht über Sektionsergebnisse. Danach fand man in den Jahren von

1852 - 1901 unter 1 188 Tumoren 46 Ovarial-Carcinome
1928 - 1951 unter 2 757 Tumoren 140 Ovarial-Carcinome.

Der Prozentsatz der Ovarial-Carcinome hat sich somit bei den Sektionen von 0,5 auf 1,1 % erhöht. Ein verstärktes Auftreten wurde besonders im 5. Lebensjahrzehnt beobachtet. Mit der Zunahme der Ovarial-Malignome erfolgte auch ein Ansteigen von Mamma- und Darm-Carcinomen, während das Uterus-Carcinom scheinbar abnahm.

Im Land Schleswig-Holstein stellte man ebenfalls auf Grund von Sektionsmaterial in den Jahren von 1950 bis 1952 unter 520 Carcinomfällen 54 Ovarial-Malignome fest; das sind sogar 10,3 % am Anteil des Sektionsgutes. Die häufigste Todesursache war dabei die Lungenembolie nach der Operation, jeder 4. Fall kam dadurch ad exitum.

Handelt es sich bei den Sektionsstatistiken nur noch um nüchterne Feststel-

lungen als Abschluss des schicksalhaften Verlaufes einer Krankheit ohne Möglichkeit auf ihre therapeutische Beeinflussung, so lässt sich der statistischen Erfassung der Carcinomfälle bei prophylaktischen Untersuchungen wesentlich mehr Bedeutung zuschreiben. In Amerika haben sich schon seit vielen Jahren im Kampf gegen den Krebs die von staatlicher und privater Seite unterstützten "Krebssuch-Zentralen" eingebürgert und bewährt. Die Statistiken der Division of Cancer-Control im Staat New York geben einen kleinen Einblick über das relative Auftreten maligner Geschwülste in Cervix und Fundus uteri und den Ovarien. In den Jahren von 1945 - 1947 wurden auf 100 000 Frauen der Bevölkerung 26, 7 neue Fälle von Cervix-Krebsen, 14, 6 Fällen von Fundus-Carcinomen und 11, 3 von Ovarial-Malignomen gemeldet. Nach den Berichten der Lebensstatistiken für den Staat New York kommen auf 100 000 weibliche Individuen als Todesursache in 10, 4 Fällen die Ovarial-Carcinome in Betracht, verglichen mit 14, 3 Fällen durch das Cervix-Carcinom und in 7, 4 Fällen durch das Fundus-Carcinom. Wenn man die noch sehr unbefriedigenden Heilungsziffern in der Therapie des Ovarial-Carcinoms betrachtet, so kann wohl keine Feststellung eindrucksvoller sein, als es die Statistiken aus Albany im Staat New York zeigen. Von 1948 - 1950 wurden alle neu aufgetretenen Genital-Carcinome der Bevölkerung erfasst. Es ergibt sich dabei folgende Aufteilung:

TABELLE 1

	Cervix-uteri	Fundus-uteri	Ovarien
Neue Fälle pro Jahr	961	559	400
Durchschnittliche Todeszahl pro Jahr	485	252	354
Prozentzahl der Todesfälle	50, 5 %	45 %	88, 4 %

Diese Tabelle, in der zum Ausdruck kommt, dass fast 90 % der vom Ovarial-Carcinom befallenen Frauen ad exitum kommen, lässt sehr deutlich die Machtlosigkeit erkennen, etwas Entscheidendes zur Vorbeugung und Eindämmung dieser Gefahr zu unternehmen. Somit steht also in den USA das Ovarial-Carcinom als Todesursache beim Krebs an 5. Stelle, obwohl nach statistischen Untersuchungen nur 15 % aller Becken-Carcinome ihren Ursprung in den Ovarien haben.

Endresultate und Beurteilung der Heilungsergebnisse

Der Begriff "Heilung" ist verschiedenen Auslegungen unterworfen. Beim Krebs gilt eine völlige Selbstheilung - von wenigen Ausnahmefällen abgesehen - als sehr unwahrscheinlich, wenn auch partielle Heilungsvorgänge bei malignen Geschwülsten nicht ausgeschlossen werden. Man hat sich bei der Veröffentlichung therapeutischer Ergebnisse auf die klinische Heilung nach erfolgter Behandlung geeinigt, die eine Symptom- und Recidivfreiheit von 5 Jahren verlangt. Die zur ver-

gleichenden Auswertung allgemein gebräuchliche absolute Heilungsziffer errechnet sich dabei aus dem Verhältnis aller zur Beobachtung gelangten Fälle zu der Zahl der als geheilt betrachteten Patienten. Auf die Schwierigkeit der Bewertung der Heilungsergebnisse wurde schon hingewiesen. Das Fehlen einer international anerkannten Stadieneinteilung, die Tatsache, nicht histologisch gesicherte Krankheitsprozesse in den Ergebnissen zu berücksichtigen und das häufig zu kleine Ausgangsmaterial geben Anlass genug, die wenig vergleichbaren Daten kritisch zu betrachten. Eine Zusammenstellung der absoluten 5-Jahresheilungsziffern, die in den letzten 10 Jahren veröffentlicht wurden, veranschaulicht dies besonders deutlich.

TABELLE 2

	Zeit	Zahl der Fälle	Absolute 5-Jahresheilung in Prozenten
Schömig	1923 - 1943	342	18,4
Randall J.H.	1926 - 1953	353	27,8
Ellis	1930 - 1943	168	27,0
Davis	1930 - 1950	202	37,6
Alha	1934 - 1948	286	36,3
Glück	1936 - 1944	153	19,6
Diddle	1936 - 1947	294	21,3
Gardiner	1936 - 1949	96	32,3
Schwarz	1938 - 1948	59	13,5
Allan und Hertig	43 Jahre	265	35,0
Munnell und Taylor		200	27,5
Schroeder und Hartl		181	17,6

Die auffällige Differenz der Heilungsziffern wird weniger in der Güte der therapeutischen Massnahmen zu suchen sein, als in äusseren Verhältnissen und der unterschiedlichen Berücksichtigung in der Auswahl des Patientengutes und der histologischen Diagnose. Für die amerikanische Literatur gibt CORSCADEN sogar Heilungsergebnisse an, die sich in den extremen Grenzen von 6,3 bis 60 % bewegen. Man wird nach dem Stand der heutigen Therapie eine Durchschnittsheilungsziffer von etwa 20 % annehmen dürfen, wie auch die Ergebnisse der meisten grossen Therapie-Institute bestätigen, bei denen im allgemeinen nicht gerade hoffnungsvolle Fälle zur Behandlung kommen.

Bisher haben die Kliniken noch wenig Ansätze gezeigt, ihr Krankengut nach dem Grad der Operabilität einzuteilen, um die Heilungsziffern nach einheitlichem Maßstab vergleichend gegenüberzustellen. J. RIES konnte nur von den Univ. Frauenkliniken Basel, Erlangen, München und Würzburg ein in gleiche Gruppen aufgegliedertes Material zusammenstellen. Dabei wurde die Gruppe der vollstän-

dig Operierten dem Stadium I, die der unvollständig Operierten dem Stadium II, die Probelaparotomierten dem Stadium III und die nur bestrahlten Kranken, zum Teil ohne Histologie, dem Stadium IV zugeordnet.

TABELLE 3

Institut und Gesamtzahl	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Absolute Heilungsziffer
Universitäts-Frauenklinik Basel, 89 (1945 - 1951)	68,4 % (19 : 13)	20,8 % (24 : 5)	2,8 % (36 : 1)		22,4 % (89 : 20)
Universitäts-Frauenklinik Erlangen, 455 (1916 - 1946)	32,2 % (180: 58)	11,3 % (133 : 15)	6,7 % (66 : 4)	9,2 % (76 : 7)	18,5 % (455 : 84)
Universitäts-Frauenklinik München, 361 (1947 - 1951)	37,5 % (144 : 54)	7,0 % (14 : 1)	16,3 % (51)	(141)	23,8 % (361 : 86)
Universitäts-Frauenklinik Würzburg, 201 (1939 - 1948)	37,6 % (77 : 29)	10 % (40 : 4)	0 % (41 : 0)	20,9 % (43 : 9)	20,8 % (201 : 42)

Diese Aufteilung, welche sich hoffentlich beispielgebend auf die Publikationen von Behandlungsergebnissen auswirken wird, lässt erkennen, dass das Stadium I die günstigsten Heilungsaussichten besitzt, während die Erfolgsmöglichkeiten im Stadium III und IV sich zunehmend verschlechtern.

Um aus der Regellosigkeit bei der Aufstellung von Statistiken über Heilungsergebnisse einen Ausweg zu finden, wäre vielleicht zu erwägen, in den Angaben über therapeutische Leistungen nur die p r i m ä r e n histologisch gesicherten Ovarial-Carcinome zu berücksichtigen. Wie sehr nämlich die Grenzfälle und die verschiedenen Malignomtypen der sekundären Ovarial-Carcinome das Bild der Heilungsziffern verzerren können, zeigen besonders eindrucksvoll die Ergebnisse von MUNNELL und TAYLOR (s. S. 13), die ausserdem noch von einem zahlenmässig kleinen Patientengut ausgingen. Die Forderung nach einheitlichen Richtlinien für die Beurteilung der Heilungsergebnisse beim Ovarial-Carcinom lässt sich vielleicht unter folgenden Gesichtspunkten verwirklichen:

1. Strenge histologische Trennung der Ovarial-Carcinom-Typen und Berücksichtigung nur der primären, histologisch gesicherten Ovarial-Carcinome.
2. Klassifikation des Ovarial-Carcinoms in Analogie zur geltenden internationa-

len Einteilung des Collum-Carcinoms, mit Berücksichtigung von Operabilität und Tumorausbreitung, wie RIES und BREITNER vorschlagen.

3. Zahlenmässige Mitteilungen - nicht nur Prozentangaben - der beobachteten, behandelten und geheilten Fälle.
4. Symptom- und Recidivfreiheit von 5 Jahren.

Es wäre somit wünschenswert, durch einheitliche Voraussetzungen die Basis für eine internationale Verständigung in der Bewertung therapeutischer Ergebnisse beim Ovarial-Carcinom zu schaffen.

Kritische Betrachtung der Probleme beim Ovarial-Carcinom

Es zeigt sich in der umfangreichen Literatur über das Ovarial-Carcinom, die von CRAINZ und SCHMIEMANN bis 1940 und von SELYE bis 1946 überprüft wurde, dass sich in der Situation der Ovarial-Malignome keine wesentlichen Umwälzungen vollzogen haben. Eindeutig ist nur die durch die erhöhte Lebenserwartung bedingte stetige Zunahme der bösartigen Eierstockgeschwülste, die nach dem Corpus uteri-, Mamma- und Collum-Krebs in ihrem Auftreten die 4. Stelle einnehmen.

Die ätiologischen Fragen beim Ovarial-Carcinom sind noch nicht aus dem Bereich der Vermutungen heraus. Die gewohnten Prinzipien des direkten spezifischen Kausalitätsbezuges zwischen Erreger und Krankheitsform ist für die Ätiologie des Krebses nicht anwendbar. Jede Geschwulst hat ihre endogene Grundanlage, die erst im Laufe des Lebens durch einen zweiten Faktor exogener Natur zur Entwicklung kommen kann. Nicht nur das Lebensmilieu, das für die Entstehung funktioneller und organischer Störungen so entscheidend ist, sondern auch die Gesamtpersönlichkeit der Frau muss darum Gegenstand der ärztlichen Forschung werden.

Die diagnostischen Hilfsmittel zur Früherfassung des Ovarial-Carcinoms haben trotz einiger guter Ansätze noch wenig Licht in das Dunkel gebracht. Der Grund liegt aber zum grössten Teil an dem heimtückischen Charakter dieser Krankheit, die nach der klinischen Manifestation so wenig Spielraum für eine wirksame Therapie lässt. Es fehlt an einer einfachen Methode zur Frühdiagnose. Alle Untersuchungen im Verdachtsfall sind mit grösseren Eingriffen verbunden. In der Culdo-Skopie könnte eine Möglichkeit bestehen, Veränderungen im Bauchraum rechtzeitig zu erkennen. Der Grundpfeiler in der klinischen Diagnose wird aber immer die histologische Untersuchung von Gewebsmaterial bleiben. Gerade hier sind durch die Arbeiten von LONG und TAYLOR auf erfreuliche Fortschritte zu hoffen. Die Abgrenzung der echten Tumoren von den "Grenzfällen" - immer Gegenstand vieler Missverständnisse - kann vielleicht durch die Beziehung der Kernnucleolen-Zahl zum Malignitätsgrad eine Klärung erwarten.

Die cytologische Smear-Untersuchung dagegen, an sich eine einfach durchführbare Methode, ist für die Frühdiagnose des Ovarial-Carcinoms und Malignome der oberen Genitalabschnitte als wenig aussichtsreich und zuverlässig anzusehen.

Angesichts der Machtlosigkeit gegenüber dieser Krankheit bleibt also nur der Vorschlag, Frauen über 40 Jahre zu prophylaktischen Untersuchungen in regelmässigen Abständen anzuregen, ähnlich wie sie schon lange in den amerikanischen Krebssuch-Zentralen üblich sind, besonders dann, wenn eine positive Krebsanamnese der Familie Anlass zu erhöhter Aufmerksamkeit gibt.

Da eine rechtzeitige Erfassung des Ovarial-Carcinoms, auch im Hinblick auf die Steigerung der Heilungsziffern, für die Zukunft nur wenig Aussichten verspricht, konzentriert sich der Blickpunkt um so mehr auf eine zweckmässige und folgerichtige Therapie. Man kann im allgemeinen in der Behandlung des Ovarial-Carcinoms nicht über die Methode der Wahl diskutieren. Der Meinungsstreit über die Bewertung therapeutischer Methoden zieht sich wie ein roter Faden durch die Literatur. Hinzu kommen noch, infolge des Fehlens einheitlicher statistischer Richtlinien, die bisher so wenig vergleichbaren Daten von ungleichmässig zusammengesetztem Patientengut.

Das Heilungsergebnis wird wesentlich durch das klinische Stadium der Krankheit bestimmt. Für die Kranken im Stadium I besteht wohl heute die beste Therapie in der Radikal-Operation, kombiniert mit percutaner Röntgen-Nachbestrahlung und prophylaktischer Radiogold-Behandlung. Leider liegt der Durchschnitt der vollständig Operierten nur bei 20 %. Nach den Literaturangaben können etwa 30 bis 60 % der Radikaloperierten auf eine 5-Jahresheilung hoffen. Zu den Kranken, bei denen nur noch die Möglichkeit einer unvollständigen Operation besteht, zählen etwa 30 %. Der Rest verteilt sich auf die probelaparotomierten und inoperablen Fälle. Aber auch in dieser Situation ist therapeutischer Nihilismus nicht angezeigt, wenn sich auch der Behandlungsweg nicht mehr so klar umreissen lässt. Die Strahlentherapie als fraktionierte Röntgen-Bestrahlung, die Anwendung von Radio-Isotopen, sowie die Hormonmedikation in Zusammenhang mit allgemein unterstützenden Massnahmen bestimmen die Form des therapeutischen Vorgehens bei den wenig hoffnungsvollen Fällen im III. und IV. Stadium.

Für die Beurteilung der radioaktiven Substanzen, welche eine bedeutende Erweiterung der Strahlen-Therapie ermöglichen, ist der Zeitabschnitt ihrer Anwendung noch zu kurz. Es lässt sich aber nicht abstreiten, dass das Radiogold die Ascitesbildung bei ausgedehnten Peritonealcarcinosen hemmend beeinflusst, eine Tatsache, die wegen des ständigen Eiweissverlustes durch Punktionen ihre Bedeutung gewinnt. Auch die prophylaktische Wirkung dieses radio-aktiven Isotopes nach Operationen im Stadium I ist nicht anzuzweifeln. Die Probleme der Isotopen-Therapie liegen jedoch in der Schwierigkeit der Vorausberechnung der notwendigen Radiogoldmenge und der Gewissheit, dass es bis jetzt noch keine radioaktive Verbindung gibt, die elektiv nur im Krebsgewebe angreift, ohne ihren schädigenden Einfluss auf das myeloische System auszuüben.

Den unterstützenden Massnahmen durch die kontrasexuelle Hormon-Behandlung, die meist gut vertragen wird, ist immer beizupflichten. Wenn sich der Palliativeffekt auch nur über kurze Zeit erstreckt, muss eine temporäre subjektive Besserung trotzdem als Erfolg gewertet werden.

Anders verhält es sich mit den Cytostatica, die aus dem Stadium des Experimentierens noch nicht herausgekommen sind. Die in vielen Fällen beobachtete Verminderung der Tumormassen bei der Anwendung von chemotherapeutischen Substanzen kann vielleicht nicht immer als Folge einer Vernichtung der Krebszellen angesehen werden. Meist hat die Verkleinerung der Geschwulst nur im Schwinden der entzündlichen Randinfiltrate ihre Ursache, was man jedoch nicht als Kriterium eines Erfolges beurteilen kann. Es ist jedoch noch nicht gelungen, mit diesen Stoffen einen Krebs zu heilen. Die grösste Gefährdung durch die Cytostatica liegt aber in der Beeinflussung der blutbildenden Organe, die den letalen Ausgang häufig durch die hochgradige Resistenzverminderung beschleunigen. Die Chemotherapie befindet sich noch im Anfangsstadium der Entwicklung. Auf ihrem Weg, in der Geschwulst-Therapie anerkannt zu werden, müssen noch viele Fragen, besonders die über den Tumorstoffwechsel und die Spezifität der Chemotherapeutica, gelöst werden.

Zusammenfassend ergibt sich bei der Betrachtung der Therapie des Ovarial-Carcinoms, dass trotz einer standardisierten, auf ein Mass der Vollkommenheit gebrachten Operationstechnik, der klassischen Strahlen-Behandlung, Anwendung von Radio-Isotopen und Hormonmedikation die absoluten Heilungsziffern von nur etwa 20 % mehr als anderes aussagen, welche Gefährlichkeit diesem Krankheitsbild beizumessen ist.

VI.
ZUSAMMENFASSUNG

Es wird ein Überblick über die neuere Literatur des Ovarial-Carcinoms von 1950 bis in die Gegenwart gegeben.
Die ätiologischen Fragen der Entstehung der Ovarial-Malignome sind bis heute noch nicht gelöst. Die höhere Lebenserwartung und die verstärkte Exposition gegenüber den Cancerogenen hat zu einem vermehrten Auftreten dieser Krankheit geführt, die besonders Frauen um das 50. Lebensjahr befällt. Durch seine Symptomenarmut und die kurze Anamnesendauer gibt es beim Ovarial-Carcinom noch keine einfache diagnostische Methode zur Früherfassung. Einige diagnostische Methoden werden angeführt. Das Fehlen einheitlicher Richtlinien für die Publikationen der Heilungsergebnisse erschwert den Vergleich der therapeutischen Leistungen, besonders wenn von einem zahlenmässig zu kleinen Material ausgegangen wird. Der Durchschnitt der absoluten Heilungsziffern liegt nach den Angaben der grossen Therapie-Institute um 20 %. Die Therapie des Ovarial-Carcinoms besteht heute in der Radikaloperation mit percutaner Röntgen-Nachbestrahlung, der prophylaktischen Radiogold-Anwendung und der Hormonmedikation. Leider können nur 20 % der Kranken vollständig operiert werden. Im Stadium I bestehen etwa 30 % bis 60 % Aussichten auf eine 5-Jahresheilung. Bei den fortgeschrittenen Fällen wird das therapeutische Vorgehen durch allgemein unterstützende Massnahmen, einer entsprechenden Diät und Vitamin- und Fermentzufuhr bestimmt.
Das Radiogold hat sich besonders bei ausgedehnten Peritonealcarcinosen bewährt, da es die Ascitesproduktion hemmend beeinflusst. Die Behandlung mit cytostatischen Substanzen brachte dagegen in der Therapie beim Ovarial-Carcinom noch keine wesentlichen Fortschritte.

Für die Beurteilung der Heilungsergebnisse werden einheitliche Richtlinien empfohlen, die zur Grundlage haben, nur die histologisch gesicherten primären Ovarial-Carcinome zu berücksichtigen, sich auf eine allgemein akzeptierte Stadieneinteilung - in Analogie zur international anerkannten Klassifikation des Collum-Carcinoms - zu berufen und in den Heilungsziffern eine zahlenmässige Aufteilung des Krankengutes, nicht nur Prozentangaben, anzuführen.

Herrn Professor Dr. med. J. RIES sei hiermit
für die freundliche Überlassung des Themas
herzlich dank gesagt.

LITERATURANGABEN

ALHA, A. und MEREMMIES, L. : Carcinoma of the ovary, 286 treated cases in the Women's Clinic Univ. Helsinki. Ann. chir. gynaec. 44, 1955 : 157.

ALLAN, N. S. und HERTIG, A. T. : Carcinoma of the ovary. Amer. J. Obst. Gynec. 58, 1949 : 640.

ALPERT, G. A. : ref. nach Obrecht, Dtsch. Med. Wschr. 82, 1957 : 2147.

ANDREWS, G. A. : Malignant tumors of the ovary. Radiology 61, 1953 : 222.

BARNS, H. H. und SHOFIELD, P. B. : Ovarian carcinoma. Obst. and Gynec. 4, 1954 : 82.

BATEMAN, J. C. : Chemotherapy of solid tumors with triethylene thiophosphoramide. J. of Amer. Med. Assoc. 252, 1955 : 879.

- und WINSHIP, T. H. : Palliation of ovarian carcinoma with phosphoramide drugs. J. Surg. Gynec. Obst. 102, 1956 : 347.

BAYLY, M. A. und GREENE, R. R. : Ovarian tumors and abnormal uterin bleeding. Amer. J. Obst. Gynec. 72, 1955 : 143.

BORGES, E. J. : Malignant dieseases of the ovary. Clinical features and treatment. J. Obst. Gynec. India 6, 1955 : 121.

BREITNER, J. : Vereinheitlichung der Stadieneinteilung bei den Genital-Carcinomen. Geburtsh. u. Frauenhk. 4, 1958 : 499.

BULLOCK, E., HOUTS, R. und GILRANE, J. : Ovarian tumors. A survey of all surgically treated ovarian tumors in a large General Hospital over a 10-years period. Arch. Surg. 71, 1955 : 153.

CASHMAN, B. und HELSEL, V. : The treatment of advanced carcinoma of the ovary. Amer. J. Obst. Gynec. 57, 1949 : 492.

COHEN, J. und SKAROFF, D. : Intraperitoneal radioactive gold in ovarian cancer. Obst. and Gynec. 6, 1955 : 68.

COUNSELLER, V. und HUNT, W. : Carcinoma of ovary following hysterectomy. Amer. J. Obst. Gynec. 69, 1955 : 538.

CRAINZ, F. und SCHMIEMANN, R. : Die Bewertung der Behandlungsergebnisse bei bösartigen Eierstocksgeschwülsten. Zbl. Gynäk. 19, 1940 : 784.

CRON, R., KOWAN, J. und CARIOSIS, F. : Surgery and radioactive gold-treatment for carcinoma of ovary. Amer. J. Obst. Gynec. 70, 1955 : 910.

DAVIS, B. A., LATOUR, J. und PHILPOTT: Primary carcinoma of the ovary. J. Surg. Gynec. Obst. 102, 1956 : 565.

DIDDLE, A. W. : Endresults in surgical treatment of ovarian cancer. Amer. J. Obst. Gynec. 58, 1949 : 790.

DOMAGK, G. : Sinn und Ziel einer chemotherapeutischen Prophylaxe vor Krebsoperationen. Krebsarzt 15, 1960 : 235.

- PETERSEN, S. und GAUSS, W. : Zschr. Krebsf. 59, 1954 : 617.

EBNER, H. : Untersuchung zur Cytologie im Punktat von Ovarial-Kystomen und Adeno-Carcinomen. Zschr. Krebsf. 59, 1954 : 581.

ELLIS, F. : Malignant diseases of the ovary and radiotherapy. A survey of 168 cases. J. Facult. Radiolog. London 7, 1955 : 2.

EMGE, L. A. : Cancer of the ovary. Comments of the effect of aging upon incidence and survival. Gyn. et d' Obst. Geneve, 1954 : 384.

FRANZ, G. : Erfahrungen bei der Behandlung von Carcinomen im gynäkologischen Bereich mit Cytostatica. Vortrag Gesellsch. f. Geburtsh. und Gynäkol. am 22. 4. 61 in Homburg.

GAMPER, V. : Zur Diagnose der bösartigen Eierstockgeschwülste. Sov. Med. 19, 1955 : 29.

GARDINER, G. und SLATE, J. : Malignant tumors of the ovary. Amer. J. Obst. Gynec. 70, 1955 : 554.

GARLAND, L. H. : Cancer of ovary. J. Facult. Radiolog. London 3, 1951 : 66.

GARVEY, R. N. : Cytologic diagnostic of ovarian cancer. Obst. and Gynec. 5, 1955 : 257.

GERLICH, N. : Chemotherapeutische Probleme maligner Tumoren. Stuttgart : Enke 1959.

GLÜCK, O. : Zur Diagnose und Behandlung bösartiger Ovarial-Tumoren. Krebsarzt 5, 1950 : 68.

GOLUB, L. : The diagnosis of ovarian cancer. Amer. J. Obst. Gynec. 66, 1953 - 169.

GROGAN, R. und DUNCAN, C. : Ovarian salvage in routine abdominal hysterectomy. Amer. J. Obst. Gynec. 70, 1955 : 1277.

GROSSE, H. : Kritische Gedanken zur Krebsstatistik. Zschr. Krebsf. 59, 1954 : 316.

GRÜNBERGER, V. : Über den Wert der Palliativoperation des Ovarial-Carcinoms. Krebsarzt Wien 5, 1950 : 143.

HALL, J.E. : The surgically removed ovary. Amer. J. Obst. Gynec. 62, 1951 : 1307.

HARTL, H. : Über lokalisierte Radiogold-Therapie in der Gynäkologie. Sonderbd. 36 z. Strahlentherapie. München und Berlin 1956.

HEIDELBERGER, C. : ref. nach Obrecht. Dtsch. Med. Wschr. 82, 1957 : 2147.

HEISS, H. : Die Vorbestrahlung beim Genital-Ca. Dtsch. Med. Wschr. 62, 1955 : 110.

HOFFMANN, D. : Anwendung von radioaktivem Gold in der gynäkologischen Strahlentherapie. Strahlenther. 111, 1960 : 167.

HOLLENBECK, J. : Ovarian cancer. Prophylactic oophorectomy. Amer. J. Surg. 21, 1955 : 442.

HOMMA, H. : Die bösartigen Eierstockgeschwülste. Klin. Wschr. Wien 1954 : 969.

HUNTER, R. und KLEIN, J. : Carcinoma of the ovary arising from an endometrial cyst. Amer. J. Obst. Gynec. 67, 1954 : 1127.

IRETON, P. und ULLERY, J. : The management of ascites with radioactive gold. J. Surg. Gynec. Obst. 103, 1956 : 437.

KEETEL, W. und ELKINS, H. : Experience with radioactive colloidal gold in the treatment of ovarian cancer. Amer. J. Obst. Gynec. 71, 1956 : 553.

KEPP, R. : Probleme der Strahlentherapie weiblicher Genital-Carcinome. Strahlenther. 74, 1944 : 48.

- Bestrahlung mit dem Körperhöhlenrohr und ihre Rolle bei der Strahlenbehandlung bösartiger gyn. Tumoren. Wien. med. Wschr. 99, 1949 : 551.

- Die Bestrahlung mit wandernden Strahlenkegeln bei der Behandlung bösartiger Tumoren des weiblichen Genitale. Strahlenther. 90, 1953 : 108.

- , HARTL, H. und MÜLLER, K. : Die Anwendung von Radiogold in der gynäkologischen Strahlenbehandlung. Arch. Gynäk. 186, 1955 : 361.

- Die Therapie mit Radiogold in der Gynäkologie. Geburtsh. u. Frauenhk. 1, 1958 : 10.

KIMMIG, J. : Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Chemotherapie des Krebses. Sonderbd. 37 z. Strahlenther. München und Berlin 1957.

KERR, H. und ELKINS, H. : Carcinoma of the ovary. Amer. J. Roentgenol. 66, 1951 : 184.

KING, R. und SPICER, D. : The use of radio-active colloidal gold in ascites associated with malignancy. Amer. J. Roentgenol. 68, 1952 : 413.

KNOPP, K. : Über die klinische Anwendung des Cytostatikums E 39. Zbl. Gynäk. 49, 1957 : 1905.

KÖHLER, H. : Lässt sich ein inoperables Ovarial-Carcinom durch Hormone beeinflussen? Zbl. Gynäk. 74, 1952 : 780.

KRAATZ, H. : Konservative und operative Palliativbehandlung des Genital-Carcinoms. Zbl. Gynäk. 76, 1954 : 1480.

KROHN, L. und JAFFE, H. : Ovarian cancer. Obst. and Gynec. 9, 1957 : 111.

LEB, A. : Die Kombination der präoperativen Strahlenbehandlung mit der chirurgischen Therapie der malignen Tumoren. Krebsarzt Wien 10, 1955 : 12.

LEMKE, J. und STANGE, H. : Klinische Erfahrungen mit dem Cytostatikum Endoxan bei gynäkologischen Carcinomen. Landarzt 35, 1959 : 724.

LEWIS, C. : Experiences in the use of radio-activ colloidal gold in the treatment of ovarian carcinoma. J. Facult. Radiolog. London 7, 1955 : 17.

MARTIUS, H. : Strahlentherapie. Rückblick und Ausblick. Zbl. Gynäk. 69, 1947 : 1359.

- Grundsätzliches zur Strahlentherapie. Gynaecologica 128, 1949 : 42.

- Fortschritte und Ausblicke in der Strahlentherapie. Arch. Gynäk. 178, 1949 : 236.

MEIGS, J. : The results of surgical treatment of cancer. Amer. J. Roentgenol. 65, 1951 : 698.

- Radical hysterectomy with bilateral pelvic lymph node dissections. Amer. J. Obst. Gynec. 62, 1951 : 854.

MESSELT, O. : Acta Obst. Gynec. Scand. 34, 1955 : 345.

MILLER, N. : Of what value is the male hormon in the management of the genital cancer. Amer. J. Obst. Gynec. 61, 1951 : 582.

MITRA, S. : Ovarian malignant tumors. J. Obst. Gynec. India 6, 1955 : 99.

MÖBIUS, W. : Klinik und Therapie der Ovarial-Tumoren mit besonderer Berücksichtigung der Ovarialcarcinome. Krebsarzt Wien 10, 1955 : 19.

MODY, K. : Radiation treatment in malignant diesease of the ovary. J. Obst. Gynec. India 6, 1955 : 129.

MÜLLER, J. H. : Über die multiplen Anwendungsmöglichkeiten eines langlebigen künstlichen radioaktiven Isotops in flüssiger Form für die Strahlentherapie maligner Tumoren. Schweiz. Med. Wschr. 79, 1949 : 547.

- Weitere Entwicklung der Therapie von Peritoneal-Carcinosen beim Ovarial-Carcinom mit künstlicher Radioaktivität. Gynaecologica 129, 1950 : 289.

- Medizinisch-therapeutische Verwendung der künstlichen Radioaktivität. Strahlenther. 85, 1951 : 87.

- Möglichkeiten und Erfolge der Krebstherapie mit radioaktivem Gold. Geburtsh. u. Frauenhk. 11, 1955 : 973.

- und HELD, E. : Direkte Infiltration von malignen Tumoren und neoplastischer Ausbreitungszonen mit kolloidalem Radiogold sub operationem. Gynaecologica 131, 1951 : 385.

MUNNEL, E. : Ovarian carcinoma, predisposing factors, diagnosis and management. Cancer 5, 1952 : 1128.

- und TAYLOR, H. : Ovarian carcinoma. Amer. J. Obst. Gynec. 58, 1949 : 943.

NETZER, J. : Zur Behandlung der einseitigen bösartigen Eierstochgeschwülste bei jungen Frauen. Zbl. Gynäk. 76, 1954 - 1591.

OBRECHT, P. : Klinische Erfahrungen mit dem neuen zyklischen Phosphoramidester Endoxan. Strahlenther. 41, 1959 : 358.

PARTENHEIMER, P. : Münch. Med. Wschr. 99, 1956 : 1544.

PEARSE, W. und BEHRMAN, S. : Carcinoma of the ovary. Obst. and Gynec. 3, 1954 : 3.

PEMBERTON, F. : Carcinoma of the ovary. Amer. J. Roentgenol. 40, 1940 : 751.

PROBODH: Malignant ovarian neoplasma. J. Obst. Gynec. India 6, 1955 : 105.

RANDALL, C. L. : Indications for surgical treatment of the ovary. Obst. and Gynec. 5, 1955 : 491.

- Ovarian carcinoma. Risk and perserving of the ovary. Obst. and Gynec. 3, 1954 : 491.

- und HALL, D. : Results in the treatmant of ovarian malignancy. Amer. J. Obst. Gynec. 63, 1952 : 497.

RANDALL, J. H. : Treatment of ovarian carcinoma. Evolution of results at State Univ. of Jowa-Hospital. Obst. and Gynec. 5, 1955 : 445.

REMOLD, F., SIEGERT, A. und STAMM, H. : Das radioaktive Gold bei der Behandlung von Ovarial-Carcinomen. Strahlenther. 94, 1954 : 367.

RIES, J. : Zur praktischen Radiumdosimetrie mittels kleiner Ionisationskammern. Strahlenther. 78, 1948 : 411.

- Zum Stand der Therapie des Ovarialcarcinoms. Krebsarzt 13, 1958 : 121.

- und BLASIU, A. : Vitamin-A-Therapie des Carcinoms. Münch. Med. Wschr. 40, 1952 : 2033.

- und BLASIU, A. : Erfahrung mit dem Präparat Faktor AF 2 Guanieri bei der Behandlung von Krebskranken. Med. Klin. 49, 1954 : 999.

- und BLASIU, A. : Zur internen Behandlung der Krebskranken durch den praktischen Arzt. Med. Wschr. 1955, 6 - 10, H. 1.

- und BREITNER, J. : Strahlen-Behandlung in der Gynäkologie. Strahlenther. Sonderbd. 40, München und Berlin 1959.

ROTH, F. : Bericht über 186 Fälle von malignen Ovarial-Tumoren. Zschr. Geburtsh. u. Gynäk. Zürich 145, 1956 : 207.

RUMMEL, A. : Die Therapie des Ovarial-Carcinoms an der Würzburger Frauenklinik. von 1939 - 1948. Krebsarzt Wien 9, 1954 : 286.

SAITMACHER, H. : Klinischer Erfahrungsbericht über ein neues Zytostatikum (Endoxan). Strahlenther. 107, 1958 : 94.

SCHMID, H. H. : Biologie und Pathologie des Weibes. Seitz-Amreich, Bd. V, 628.

- Klinik der Eierstockgeschwülste. Krebsarzt Wien 9, 1954 : 344.

SCHMITZ, H. und MAJEWSKI, J. : Endresults in the treatment of ovarian carcinoma with surgery and deep x-ray irradiation. Radiology 1951, 57 : 820.

SCHÖMIG, G. : Die bösartigen Ovarial-Tumoren an der Univ. Frauenklinik Würzburg von 1923 - 1943. Strahlenther. 80, 1949 : 107.

- Ein Fall von Schwangerschaft nach Operation und Röntgen-Nachbestrahlung eines Ovarial-Carcinoms. Med. Klin. 1949, 957.

SCHROEDER, C. und HARTL, H. : Behandlungsergebnisse beim primären Ovarial-Ca. im Barnbecker Krankenhaus. Ubl. Gynäk. 1953 : 299.

SCHUBERT, C. : Die Radioisotopen in Diagnostik und Therapie. Arch. Gynäk. 186, 1955 : 337.

-, DITTRICH, W. und KÜNKEL, H. : Bedeutung und Anwendung der Isotopenforschung in der Medizin. Strahlenther. 84, 1951 : 165.

SCHULZE, W. : ref. nach Dtsch. Med. Wschr. 82, 1957 : 1465.

SCHWARTZ, P. : Beitrag zur Pathologie und Klinik der Ovarial-Tumoren. Geburtsh. u. Frauenhk. 15, 1955 : 288.

SEAMAN, W. und SHERMAN, A. : Radioactive gold in the treatment of malignant effusions. Amer. J. Med. Ass. 153, 1953 : 630.

SHANKS, W. : Survey of cases of carcinoma of the ovary treated in the radiotherapy Department. J. Facult. Radiolog. London 7, 1955 : 11.

SHAY, H. und SHERMAN, N. : The experimental application of the radioactive gold in the treatment of pelvic cancer. Amer. J. Roentgenol. 64, 1950 : 75.

- und SUN, D. : Clinical studies of triethylenthio-phosphoramide in the tretment of inoperable cancer. Cancer 8, 1955 : 512.

SIEGEL, E. und HART, H. : Malignant ovarian tumors. Amer. J. Med. Ass. 161, 1956 : 499.

SIEGMUND, H. : Die Cytodiagnostik der bösartigen Geschwülste. Zschr. Krebsf. 59, 1954 : 157.

SPECHTER, H. : Zytostatische Therapie in der Gynäkologuie. Krebsarzt 6, Heft 6, 1961 : 3.

STÖGER, R. : Notwendigkeit einer internen Nachbehandlung nach Krebsoperationen. Med. Klin. 1951 : 618.

SYKES, M. und RUNDLESS, R. : Triethylenemelamine in teh management of far advanced ovarian cancer. J. Surg. Gynec. Obst. 101, 1955 : 133.

TAYLOR, H. und LONG, M. : Problems of cellular and tissue differentiation in papillary adenocarcinoma of the ovary. Amer. J. Obst. Gynec. 70, 1955 : 753.

THEISEN, H. : Rückbildung eines metastasierenden Dysgerminoms durch cytostatische Behandlung. Geburtsh. u. Frauenhk. 19, 1959 : 252.

TOD, M. : The place of x-ray therapy in the treatment of malignant ovarian tumors. J. Obst. Gynec. Brit. Emp., 58, 1951 : 385.

ULTMAN, J. und HYMAN, G. : ref. nach Obrecht. Deutsch. med. Wschr. 82, 1957 : 2147.

UNIKER, M. : Carcinoma of the ovary with malignant cells in the vaginal smear of an asymptomatic patient. Amer. J. Obst. Gynec. 66, 1953 : 674.

VASTERLING, H. : Möglichkeiten und Grenzen der Hormontherapie des fortgeschrittenen weiblichen Genital-Ca. Dtsch. Med. Wschr. 40, 1952 : 1222.

VERHAGEN, A. : Intraperitoneale Anwendung von androgenen Hormonen beim Ovarial-Carcinom. Zbl. Gynäk. 76, 1954 : 862.

- und HAASE, L. : Unsere Ergebnisse der gegengeschlechtlichen Hormonbehandlung beim weiblichen Genital-Ca. Zbl. Gynäk. 76, 1954 : 260.

WALTER, R., BACHMAN, A. und HARRIES: Treatment of the ovary. Improvement of results with postoperative radiotherapy. Amer. J. Roentgenol. 45, 1941 : 403.

WHEELOCK, F., FENNEL, R. und MEIGS, V. : Carcinoma of the ovary, clinical and pathological evolution. J. Amer. Med. Ass. 245, 1951 : 447.

WENNER, R. : Wirkung des androgenen Hormons auf den weiblichen Organismus. Geburtsh. u. Frauenhk. 10, 1950 : 261.

WOLF, H. : Klinische Erfahrung zur Chemotherapie des Krebses. Sonderbd. 37 z. Strahlenther. München und Berlin 1957.

- und GERLICH, N. : Die klinische Anwendung von Äthylenamino-Chinon bei Tumorkranken. Dtsch. Med. Wschr. 81, 1956 : 806.

WÜRTELE, A. : Palliative Hormonbehandlung von Frauen mit inoperablen Genital-Carcinomen. Ther. d. Gegenw. 9, 1958 : 368.

ZUCKERMANN, C. : Cancers ovaricos. Obst. ginecol. Latino-Amer. 19, 1955 : 486.

LEBENSLAUF

Ich wurde am 8.11.1928 als erstes Kind des Kaufmanns Hans Galgon und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Skowronek, in Oppeln/Oberschl. geboren. Meine Schulausbildung erhielt ich zunächst in der Volksschule Oppeln und dann in der Staatlichen Oberschule.

Durch die Kriegsereignisse musste ich 1945 meine Geburtsstadt verlassen. Wir wurden dann in Bernburg an der Saale ansässig. Dort setzte ich meine Schulausbildung fort und legte im Juni 1948 die Reifeprüfung ab. Anschliessend arbeitete ich ein halbes Jahr in der Chirurgischen Univ. Klinik als Praktikantin in der Krankenpflege. 1949 begann ich die Ausbildung als med. techn. Assistentin, die nach 4 Semestern an der Staatlichen Lehranstalt Halle/Saale mit dem Staatsexamen endete. Von März 1951 bis April 1953 war ich als med. techn. Assistentin am Institut für experimentelle Pathologie der Universität Halle tätig. Im April 1953 verliess ich die Ostzone und begann im Sommersemester 1953 an der Freien Universität in West-Berlin mit dem Medizinstudium. Im Oktober 1955 legte ich das Physikum ab. Die letzten fünf Semester studierte ich an der Universität München, wo ich am 4.12.1958 das medizinische Staatsexamen bestand. Meine Medizinalassistentenzeit teilte sich in 6 Monate Chirurgie im Krankenhaus München-Nord, 8 Monate Innere Medizin in der Privat-Klinik Dr. Reis, sowie 10 Monate Geburtshilfe und Gynäkologie im Krankenhaus Rotes Kreuz auf. Am 15.2.1961 erhielt ich die ärztliche Bestallung. Seit dem 15.2.1961 bin ich Assistentin in der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Rotkreuz-Krankenhauses.